

**Retrospektive Analyse der Therapie und Prognose des
Schilddrüsenkarzinoms aus dem Krankengut der Radiologischen
Universitätsklinik Jena von 01/1991-12/2000 unter besonderer
Berücksichtigung der Tumorstadien T₃ und T₄**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Sören Seeliger

geboren am 11.07.1980 in Saalfeld

Gutachter

1. Prof. Dr. D. Gottschild, vormals Klinik für Nuklearmedizin der FSU Jena
2. Prof. Dr. S. Koscielny, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der FSU Jena
3. Frau Prof. Dr. R. Kluge, Klinik für Nuklearmedizin der Universität Leipzig

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.11.2010

Verzeichnis der Abkürzungen

AJCC	American Joint Committee on Cancer
anapl.	anaplastisch
Ca	Karzinom
CEA	Carcino-Embryonales Antigen
CT	Computertomografie
^{18}F -FDG-PET	^{18}F -Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie
foll.	follikulär
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GBq	Gigabecquerel
Gy	Gray
LK	Lymphknoten
med.	medullär
MeV	Mega-Elektronenvolt
MRT	Magnetresonanztomografie
MTS	Metastase
Neck diss.	Neck dissection
p	Fehlerwahrscheinlichkeit
pap.	papillär
R-Klassifikation	Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor nach Operation
rhTSH	rekombinantes humanes Thyroidea Stimulierendes Hormon
RJTh	Radiojodtherapie
SD-Ca	Schilddrüsenkarzinom
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigr.	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium-Sestamibi-Szintigrafie
TG	Thyreoglobulin
TNM-Klassifikation	klinische Stadieneinteilung von malignen Tumoren der UICC/AJCC
T-Klassifikation	Tumorausdehnung
N-Klassifikation	Lymphknotenbefall
M-Klassifikation	Fernmetastasierung
TSH	Thyroidea Stimulierendes Hormon
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	7
2	Einleitung	9
2.1	Epidemiologie, Ätiologie	9
2.2	Klassifikation	10
2.3	Diagnostik.....	14
2.4	Therapie	15
2.4.1	Operative Therapie	15
2.4.2	Radiojodtherapie (RJTh).....	17
2.4.3	Schilddrüsenhormonbehandlung.....	21
2.4.4	Perkutane Radiotherapie.....	22
2.4.5	Chemotherapie, multimodale Therapie	22
2.5	Nachsorge	23
3	Ziele der Arbeit.....	24
4	Material und Methode	25
4.1	Patientenkollektiv	25
4.2	Primäre Datenerfassung durch Akteneinsicht	26
4.3	Sekundäre Datenerfassung durch Kontakt zum weiter behandelnden Arzt.	27
4.4	Datenauswertung und statistische Verfahren.....	27
5	Ergebnisse	28
5.1	Patientenkollektiv	28
5.1.1	Klinische und pathohistologische Daten.....	28
5.1.1.1	Allgemeine Daten, Alters- und Geschlechtsverteilung.....	28
5.1.1.2	Anamnestische Daten	30
5.1.1.3	Daten zur TNM-Verteilung	32
5.1.1.4	Pathohistologische Daten	38
5.1.2	Daten zu angewandten Therapieverfahren.....	42
5.1.2.1	Chirurgische Therapie	42
5.1.2.2	Radiojodtherapie	44
5.1.2.2.1	Allgemeine Daten zur Radiojodtherapie	44
5.1.2.2.2	Therapiebedingte Folgen	47

5.1.2.2.3	Hormontherapie und Tumormarker	48
5.1.2.3	Perkutane Strahlentherapie	51
5.1.2.3.1	Allgemeine Daten	51
5.1.2.3.2	Strahlenqualität, Dosis	53
5.1.2.3.3	Therapiebedingte Folgen	53
5.1.2.4	Chemotherapie	54
5.1.3	Verlaufsdaten	55
5.1.3.1	Nachbeobachtungszeit	55
5.1.3.2	Vitalzustand und Tumorstatus	56
5.1.3.3	Rezidive	58
5.1.3.4	Zweitneoplasien	61
5.2	Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf den Krankheitsverlauf	62
5.2.1	Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf das Überleben	62
5.2.2	Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf die Entstehung eines Lokalrezidivs	70
5.2.3	Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf die Entstehung eines Regionalrezidivs	74
6	Diskussion	78
6.1	Patientenkollektiv	78
6.1.1	Klinische und pathohistologische Daten	78
6.1.2	Daten zu angewandten Therapieverfahren	83
6.1.2.1	Chirurgische Therapie	83
6.1.2.2	Radiojodtherapie (RJTh)	83
6.1.2.3	Perkutane Strahlentherapie	85
6.1.2.4	Chemotherapie	86
6.1.3	Verlaufsdaten	86
6.2	Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf den Krankheitsverlauf	87
6.2.1	Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf das Überleben	87
6.2.2	Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf die Entstehung eines Lokalrezidivs	90

6.2.3	Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf die Entstehung eines Regionalrezidivs.....	92
7	Schlussfolgerungen und Ausblick	93
8	Literaturverzeichnis	95
9	Abbildungsverzeichnis	103
10	Tabellenverzeichnis	105
11	Anhang	106

1 Zusammenfassung

Diese retrospektive Analyse der Therapie und Nachsorge von Schilddrüsenkarzinom-Patienten im Tumorstadium pT3 und pT4 hatte die Zielstellung, eigene Therapieergebnisse auszuwerten, diese mit anderen Tumorzentren zu vergleichen und Prognosefaktoren zu erarbeiten. Damit soll die Qualität des eigenen Behandlungs- und Nachsorgekonzepts optimiert und eine bessere Prognoseeinschätzung in verschiedenen Krankheitsstadien ermöglicht werden. Zu diesem Zweck erfolgte eine Datensammlung von 193 Schilddrüsenkarzinom-Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium, die zwischen Januar 1991 und Dezember 2000 in der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Jena mit mindestens einer RJTh behandelt wurden. Das Nachbeobachtungsintervall endete 2004. Die Datenerhebung erfolgte durch Akteneinsicht und Kontaktierung des weiter behandelnden Arztes mit anschließender statistischer Auswertung.

Histologisch setzte sich das Patientengut aus 63 papillären (32,6%), 114 follikulären (59,1%), 6 medullären (3,1%) und 6 anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen (3,1%) zusammen. Das weibliche Geschlecht stellte mit 71% den überwiegenden Anteil der Patienten dar.

Innerhalb der Nachbeobachtungszeit waren 18,1% der Patienten am Tumorleiden verstorben, 16,1% zeigten eine Tumorprogredienz, 5,2% eine stabile Erkrankung, 2,6% eine partielle Remission und 57,5% aller Patienten waren am Ende der Nachbeobachtungszeit tumorfrei. Anamnestisch ging ein fortgeschrittenes Schilddrüsenkarzinom in 81,3% der Fälle mit einer nodösen oder diffusen Struma einher. Das Risiko, an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken, war bei hyperthyreoter Stoffwechsellage erhöht. Bei pT4-Tumoren fanden sich signifikant häufiger Lymphknoten- und Fernmetastasen als bei pT3-Tumoren. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom wies im Vergleich zum follikulären Schilddrüsenkarzinom eine höchst signifikant ausgeprägtere Metastasierungsneigung in regionäre Lymphknoten auf (pap. SD-Ca 39,7%, foll. SD-Ca 15,8%). Eine stärker ausgeprägte Fernmetastasierung beim follikulären im Vergleich zum papillären Schilddrüsenkarzinom konnte beobachtet werden, eine statistische Signifikanz lag bei den ausgewerteten Daten jedoch nicht vor. Beim papillären Schilddrüsenkarzinom fanden sich überwiegend pulmonale (64,3%) und beim follikulären Schilddrüsenkarzinom ossäre (28,6%) und kombiniert ossäre und pulmonale (34,3%) Fernmetastasen. Bei Betrachtung des Differenzierungsgrades der Tumoren zeigte sich ein sehr signifikanter Zusammenhang zwischen einem steigendem pT-Stadium und einer Abnahme der Zelldifferenzierung. Bei Auswertung der RJTh-bedingten Nebenwirkungen wurden aufgrund der dafür relativ kurzen Nachbeobachtungszeit (Median: 5 Jahre und 4 Monate) nur

die akuten Folgen erfasst. Die häufigsten akuten Begleiterscheinungen waren Schwellungen der Halsregion, Übelkeit, Erbrechen und seltener Schmerzen, wobei die Höhe der applizierten Aktivität keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit und Intensität therapiebedingter Beschwerden hatte. Unter der RJTh waren 57% der Patienten völlig beschwerdefrei. Während sich fortgeschrittene follikuläre und papilläre Schilddrüsenkarzinome in der recht guten Langzeitprognose nicht signifikant unterschieden, war diese bei medullären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen bedeutend schlechter. Das Risiko, an dem Tumor zu versterben, war nach der Cox-Regressions-Analyse bei Lymphknotenbefall 3,7fach, bei Fernmetastasierung 8,4fach, im pT4-Stadium (im Vergleich zum pT3-Stadium) 3,5fach, bei R1-Resektion 5,5fach und bei einem TG-Wert nach ablativer RJTh über 2 ng/ml 4fach erhöht. Keinen Einfluss auf die Überlebensrate des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms hatte die Suppression des TSH-Wertes unter 0,1 mU/l. Das Risiko des Auftretens eines Lokalrezidivs war im T4-Stadium 6,1fach und bei R1-Resektion 15,2fach erhöht. Auch ein TG-Anstieg nach ablativer RJTh über 2 ng/ml ($p = 0,0029$) und ein Zeitintervall > 6 Monate zwischen operativer Therapie und ablativer RJTh ($p = 0,0003$) ging mit signifikant höheren Lokalrezidivraten einher. Die Höhe der TSH-Suppression und das Patientenalter hatten in dem bearbeiteten Patientengut keinen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate. Der einzige statistisch signifikante Prognosefaktor für das Auftreten von Regionalrezidiven war der TG-Wert nach ablativer RJTh. So ist bei einem TG-Anstieg > 2 ng/ml mit einem gehäuften Auftreten von Regionalrezidiven zu rechnen ($p = 0,0073$). Der weiterführenden Diagnostik zur Früherkennung von Regionalrezidiven kommt somit ein hoher Stellenwert zu.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie, Ätiologie

Schilddrüsenkarzinome stellen eine relativ seltene Gruppe maligner solider Tumoren des Menschen dar. Ihr Anteil an allen malignen Tumoren wird in der Literatur mit 0,5 - 1% angegeben (Delellis et al. 2004). Die Inzidenz beträgt weltweit insgesamt etwa 122.000 Fälle pro Jahr. In verschiedenen Teilen der Welt schwanken die Inzidenzraten zwischen 0,8 und 5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner bei Männern und zwischen 1,9 und 19,4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern bei Frauen (Delellis et al. 2004, Frilling und Weber 2007). Die niedrigsten Inzidenzraten finden sich in Dänemark und den Niederlanden, die höchsten auf Hawaii und in Island (Nagataki und Nystrom 2002, Reiners et al. 2005). In Deutschland beträgt die durchschnittliche Inzidenz 1 - 3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Friess et al. 2003). In Deutschland gibt es somit ca. 2000 neue Tumorfälle pro Jahr. In den letzten Jahrzehnten ist ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen zu verzeichnen (Reiners et al. 2005). Diese Tendenz wird im Wesentlichen durch die Weiterentwicklung und Verbesserung der diagnostischen und pathohistologischen Verfahren erklärt (Reynolds et al. 2005, Davies und Welch 2006, Liu et al. 2001).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Schilddrüsenkarzinome bei Frauen um den Faktor 2 - 3 häufiger vorkommen als bei Männern (Moser et al. 2002).

Für das Entstehen einer Schilddrüsen-Neoplasie gelten als gesicherte Risikofaktoren genetische Faktoren und externe oder interne Strahlenexpositionen der Hals-Region mit ionisierender Strahlung, insbesondere im Kindesalter mit einer Latenzzeit von 6 - 30 Jahren (Jereczek-Fossa et al. 2004, Monnier 1997). Ein Beispiel dafür ist der Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen (überwiegend vom papillären Typ) bei Kindern unter 15 Jahren in der Region um die Stadt Tschernobyl nach dem Reaktorunfall von 1986 (Pacini et al. 1997). Dabei war ein Anstieg der Inzidenz von 1,3 auf 10,9 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr zu verzeichnen (Moser et al. 2002). Weiterhin werden eine andauernde Stimulation der Schilddrüse durch TSH bzw. Autoantikörper (Hashimoto-Thyreoiditis) als Risikofaktor für die Entwicklung einer Schilddrüsenneoplasie angesehen (Shaver et al. 1993, Kobayashi et al. 1993, Cipolla et al. 2005, Intidhar Labidi et al. 2006).

2.2 Klassifikation

Die Hauptgruppen der Schilddrüsenkarzinome bilden gemäß der WHO-Tumorklassifikation das follikuläre, das papilläre, das medulläre und das anaplastische Schilddrüsenkarzinom. In der Klassifikation von 2004 wird zusätzlich das gering differenzierte Karzinom als eigenständige histologische Gruppe betrachtet. Die heute allgemein anerkannte WHO-Klassifikation basiert auf histologischen, biochemischen und immunhistochemischen Untersuchungen (Tabelle 1).

Tabelle 1 Histologische Klassifikation der Schilddrüsentumoren (WHO 2004)

Einteilung	Tumoren
Schilddrüsenkarzinom	<p>papilläres Karzinom follikuläres Karzinom gering differenziertes Karzinom undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom Plattenepithelkarzinom Mukodermoidkarzinom sklerosierendes Mukodermoidkarzinom mucinöses Karzinom medulläres Karzinom gemischtes medulläres und Follikelzell-Karzinom Spindelzelltumor mit thymusähnlicher Differenzierung Karzinom mit thymusähnlicher Differenzierung</p>
Schilddrüsenadenom und verwandte Tumoren	<p>follikuläres Adenom hyalinisierender trabekulärer Tumor</p>
Andere Schilddrüsentumoren	<p>Teratom primäres Lymphom und Plasmozytom ektopisches Thymom Angiosarkom Tumoren der glatten Muskulatur periphere Nervenscheidentumoren Paragangliom solitärer fibröser Tumor Tumor der follikulären dendritischen Zellen Langerhans-Zell-Histiozytome Metastasen</p>

Die follikulären, die papillären und die medullären Schilddrüsenkarzinome gehören genau genommen zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. In der Literatur werden unter dem Begriff „differenziertes Schilddrüsenkarzinom“ oftmals nur das papilläre und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom zusammengefasst. Aus diesem Grund werden in dieser Studie das papilläre und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom unter dem Begriff des differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinoms geführt.

Zur international einheitlichen Beurteilung von Tumorgröße, lokoregionärem Befund und Fernmetastasierung dient die TNM-Klassifikation mit Stadieneinteilung der UICC/AJCC. Die aktuelle überarbeitete und nicht unumstrittene Ausgabe (Dralle et al. 2005a) ist die 6. Auflage von 2002 (Tabelle 2, Tabelle 3).

Tabelle 2 TNM-Klassifikation UICC/AJCC 2002

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse oder Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d.h. Ausbreitung in den M. sternothyroideus oder perithyreoidales Weichgewebe)
T4a	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens
T4b	Tumor infiltriert die prävertebrale Faszia, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis
T4a ¹	(nur anaplastische Karzinome) Tumor unabhängig von der Größe und auf die Schilddrüse beschränkt (chirurgisch als resektabel beurteilt)
T4b ²	(nur anaplastische Karzinome) Tumor unabhängig von der Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel (chirurgisch als nicht resektabel beurteilt)
m	Multifokale Tumoren, gleich welcher Histologie, die höchste T-Kategorie bestimmt die Klassifikation
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in Lymphknoten des Level VI (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen prälaryngeale und Delphi-Lymphknoten)
N1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3 Stadieneinteilung UICC/AJCC 2002

Stadium	Patient < 45 Jahre	Patient ≥ 45 Jahre
Stage I	Alle T, alle N, M0	T1, N0, M0
Stage II	Alle T, alle N, M1	T2, N0, M0
Stage III		T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
Stage IVA		T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Stage IVB		T4b, alle N, M0
Stage IVC		Alle T, alle N, M1

Eine Risikogruppeneinteilung bei follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinomen in eine Niedrigrisikogruppe (engl. „low risk group“) und eine Hochrisikogruppe (engl. „high risk group“) erfolgt nach den AMES-Kriterien. Zur Niedrigrisikogruppe werden dabei alle männlichen Patienten jünger als 41 Jahre und alle weiblichen Patienten jünger als 51 Jahre jeweils ohne Fernmetastasen und Patienten jeden Alters mit intrathyreoidalem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (T1 - T3) ohne Fernmetastasen und einem Primärtumor von weniger als 5 cm Größe gerechnet. Alle anderen Patienten zählen zu der Hochrisikogruppe.

Abweichend dazu erfolgt nach der Festlegung der European Thyroid Association (ETA) eine Risikoeinteilung in drei Gruppen (Pacini et al. 2006a):

- Very low risk group: unifokales Mikrokarzinom kleiner 1 cm ohne Kapselüberschreitung und ohne Lymphknotenmetastasen
- High risk group: Patienten mit persistierendem Tumorleiden oder hohem Risiko eines Rezidivs
- Low risk group: alle anderen Patienten

Weitere angewendete Klassifikations-Systeme sind zum Beispiel der UICC Score und der De Groot Score.

Den Hauptanteil (80 - 90%) aller Schilddrüsenkarzinome bilden die differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinome (Schlumberger 1999). Der Anteil des papillären Schilddrüsenkarzinoms an allen Schilddrüsenkarzinomen wird in Abhängigkeit von der Jodversorgung in der Literatur mit 50 - 80% angegeben (Friess et al. 2003, Frilling und Weber 2007). Auch das follikuläre Schilddrüsenkarzinom ist in seiner Häufigkeit abhängig von der

Jodversorgung einer Region. In Jodmangelgebieten beträgt der Anteil des follikulären Schilddrüsenkarzinoms 27 - 45% (Galanti et al. 1995, Frilling und Weber 2007).

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (engl. „Follicular Thyroid Carcinoma“, FTC) und das papilläre Schilddrüsenkarzinom (eng. „Papillary Thyroid Carcinoma“, PTC) nehmen ihren Ursprung im Follikelepithel der Schilddrüse.

Charakterisiert ist das *follikuläre* Schilddrüsenkarzinom durch meist solitäres Wachstum mit häufig bindegewebiger Abkapselung. Eine Sonderform des follikulären Karzinoms stellt das onkozytäre Karzinom (Hürthle-Zell-Tumor) dar. Das histologische Bild ist durch den Nachweis eosinophiler Zytoplasmakörper und zahlreicher Mitochondrien gekennzeichnet. Sie speichern Radiojod nur in geringer Menge, synthetisieren meist jedoch Thyreoglobulin (Caplan et al. 1994).

Das *papilläre* Schilddrüsenkarzinom ist ein grob invasiver, nicht gekapselter Tumor, der durch den Nachweis von so genannten „Milchglas“-Kernen sowie durch typische Kerneinschlüsse charakterisiert ist. Außerdem finden sich gehäuft umschriebene Verkalkungsherde, sogenannte Psammomkörper. Neben den häufigen rein papillären Karzinomen finden sich teils papilläre und follikuläre Mischtumoren. Beim papillären Schilddrüsenkarzinom liegt typischerweise ein lymphogener Metastasierungsweg vor. Hämatogene Metastasen zeigen sich überwiegend in den Spätstadien (Pfannenstiel und Hotze 1997).

Das *medulläre* Schilddrüsenkarzinom (eng. „Medullary Thyroid Carcinoma“, MTC) hingegen stammt von den parafollikulären, Calcitonin produzierenden C-Zellen ab. Der Anteil medullärer Schilddrüsenkarzinome an allen malignen Tumoren der Schilddrüse beträgt 3 - 12% (Röher 2001, Schroder und Dralle 1989). Zu unterscheiden sind die sporadischen Manifestationen (44 - 70%) mit einer Häufung in der 5. und 6. Lebensdekade und die hereditäre Genese (30 - 56%) mit einer Häufung in der 2. und 3. Lebensdekade (Tisell et al. 1989, Röher 2001). Bei der hereditären Form unterscheidet man das ausschließlich familiäre medulläre Karzinom von dem im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ IIa und Typ IIb auftretenden medullären Karzinom. Diese entstehen durch eine Mutation im RET-Protoonkogen (Kebebew et al. 2000, Gertner und Kebebew 2004). Medulläre Schilddrüsenkarzinome finden sich gehäuft bilateral und zeigen eine ausgeprägte Tendenz zur Metastasierung in regionäre Lymphknoten.

Das *anaplastische* Schilddrüsenkarzinom (eng. „Anaplastic Thyroid Carcinoma“, ATC) weist entdifferenzierte Schilddrüsenzellen auf und wird aufgrund des aggressiven Wachstumsverhaltens, eine frühe Fernmetastasierung und des gesonderten therapeutischen Vorgehens als eigenständiger Tumortyp betrachtet. Die Prognose ist im Vergleich zu den oben genannten Schilddrüsenkarzinomtypen extrem schlecht (Ain 1998, Are und Shaha 2006). Der Anteil des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms an der Gesamtheit der malignen Tumoren der Schilddrüse liegt zwischen 4% und 15%. Im Gegensatz zu anderen Schilddrüsenkarzinomen kann eine erhöhte Inzidenz beim weiblichen Geschlecht nicht oder nur geringgradig beobachtet werden (Junginger und Niemann 2002, Sakamoto 1997). Die Entstehung des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms erfolgt de novo oder aus entdifferenzierten follikulären oder papillären Schilddrüsenkarzinomen (Sakamoto 1997).

2.3 Diagnostik

Am Anfang der Diagnostik stehen eine ausführliche Anamnese sowie die klinische Untersuchung des Patienten. Leitsymptom des Schilddrüsenkarzinoms ist ein trotz adäquater Therapie wachsender Schilddrüsenknoten. Die Größenzunahme eines Schilddrüsenknotens kann unbemerkt über Jahre erfolgen (differenziertes thyreozytäres Schilddrüsenkarzinom) oder explosiv binnen weniger Wochen vorstatten gehen (anaplastisches Schilddrüsenkarzinom). Spätsymptome sind das Auftreten einer Rekurrensparese, Schmerzen der Halsregion, Schluckbeschwerden, Dyspnoe, eine Einflusstauung oder eine Vergrößerung der Halslymphknoten. Aufgrund der Tatsache, dass sich in Strumaendemiegebieten bei länger bestehendem Kropf fast immer Schilddrüsenknoten entwickeln, ist hier die Diagnostik besonders schwierig (Friess et al. 2003).

Bei bestehendem Tumorverdacht sind anschließend folgende Untersuchungen notwendig (Junginger et al. 2003):

- Sonografie des Halses (verdächtig sind echoarme Knoten)
- Szintigrafie (üblicherweise ^{99m}Tc-Szintigrafie, verdächtig sind szintigrafisch kalte Knoten)
- Schilddrüsenfunktionsparameter (TSH basal, fT3, fT4) im Serum/Plasma
- Röntgen-Thorax-Aufnahme
- HNO-Untersuchung zur Beurteilung der Stimmbandbeweglichkeit
- Bestimmung des Serumkalzium basal

Weitere, im Einzelfall nützliche Untersuchungen sind:

- Feinnadelpunktion (punktionswürdig sind in der Regel Knoten von über 10 mm Durchmesser, bei operationswürdigen Befunden verzichtbar, ein negativer Befund schließt ein Karzinom nicht aus)
- Calcitonin im Serum, CEA
- Halslymphknotenexstirpation
- Abklärung MEN II-Syndrom (Nebenniere, Nebenschilddrüse, DNA-Analyse)
- MRT oder CT ohne Kontrastmittel, ggf. Ösophagus-Breischluck, Trachea-Zielaufnahmen bei Verdacht auf organüberschreitendes Wachstum
- Diagnostik zum Ausschluss oder Nachweis von Fernmetastasen

Wird das Vorhandensein eines papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinoms vermutet, sollte auf Untersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln wegen der Jodblockade der Schilddrüse verzichtet werden.

2.4 Therapie

2.4.1 Operative Therapie

Die Primärtherapie besteht in der Regel aus der totalen Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion und Identifizierung der Nn. recurrentes inferiores sowie der Erhaltung mindestens einer Nebenschilddrüse. Ziel ist die komplette Beseitigung des Schilddrüsengewebes um die Voraussetzung zur Durchführung einer wirksamen RJTh zu schaffen (Goretzki et al. 1993). Die Indikation zu einer Thyreoidektomie besteht bei papillären Karzinomen mit einem Durchmesser von mehr als einem Zentimeter, multifokalen papillären Schilddrüsenkarzinomen jeder Größe (Kim et al. 2004), bei follikulären und medullären Karzinomen sowie bei undifferenzierten Karzinomen ohne organüberschreitendes Wachstum. Beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit einem maximalen Durchmesser von einem Zentimeter (pT1-Tumor nach der alten TNM-Klassifikation von 1997) und ohne Hinweis auf Lymphknotenmetastasen wird eine Hemithyreoidektomie als ausreichend angesehen (Elaraj und Clark 2007). Wird nach subtotaler Schilddrüsenresektion histologisch ein papilläres Mikrokarzinom bis einen Zentimeter Größe nachgewiesen und es besteht eine R0-Resektion sowie kein Hinweis auf Lymphknotenmetastasen, so ist keine Nachoperation erforderlich. Ansonsten besteht immer die Indikation zur anschließenden Durchführung einer totalen Thyreoidektomie (zweizeitige Thyreoidektomie) mit zentraler Lymphknotendisektion

innerhalb der ersten Woche oder nach drei Monaten (zur Senkung der Morbidität) nach dem Primäreingriff (Friess et al. 2003, De Jong et al. 1992).

Im Falle von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mit Invasion von Nachbarstrukturen (Ösophagus, Trachea, Gefäße) kann eine Mitresektion indiziert sein, wenn dadurch eine vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion) erreicht wird.

Bei anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen wird eine Thyreoidektomie mit zentraler und lateraler Lymphknotendisektion nur im Falle eines auf das Organ beschränkte Wachstum durchgeführt. Organüberschreitende Radikaleingriffe sind wegen der schlechten Prognose und des zumeist schlechten Allgemeinzustandes der Patienten im Regelfall abzulehnen. Beim organüberschreitenden anaplastischen Karzinom sollte nach Diagnosesicherung ein multimodales Therapiekonzept (Operation und Radiochemotherapie) angewendet werden (Junginger et al. 2003, Haigh et al. 2001). Aufgrund der dennoch meist infausten Prognose (Are und Shaha 2006, Lo et al. 1999) stehen Palliativmaßnahmen zur Kontrolle des locoregionären Tumorwachstums im Vordergrund.

Lymphknotendisektion:

Die Unterteilung der Lymphabflussgebiete der Schilddrüse erfolgt in ein zentrales, ein laterales und ein mediastinales Kompartiment.

Erfolgt die Thyreoidektomie wegen eines Karzinoms der Schilddrüse, so ist eine zentrale Lymphknotendisektion obligat. In diesem Rahmen werden die perithyreoidalen, präalaryngealen und prätrachealen isthmusnahen Lymphknoten entfernt. Bestehen palpable oder sonografisch suspekta laterale Halslymphknoten erfolgt beim papillären und beim follikulären Karzinom die systematische, ipsilaterale und gegebenenfalls auch kontralaterale Disektion der lateralen Halslymphknoten. Von manchen Autoren wird wegen der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen beim fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom (T3, T4) die ipsilaterale Lymphknotendisektion unabhängig vom Befund der Palpation oder der Sonografie empfohlen (Roher et al. 1997). Befundabhängig erfolgt die mediastinale Lymphknotendisektion und umfasst die oberen tracheoösophagealen Lymphknoten und den Thymus mit den anliegenden Lymphknoten (anteriore mediastinale Lymphknoten).

Beim familiären medullären und beim sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom wird zusätzlich zur zentralen Lymphknotendisektion obligat eine beidseitige systematische laterale Lymphknotendisektion durchgeführt. Eine Ausnahme bilden die allein durch

Genscreening identifizierten Patienten. Bei dieser Patientengruppe erfolgt allein eine Thyreoidektomie mit oder ohne Lymphknotendissektion anhängig von Alter, Mutation und pentagastrinstimuliertem Calcitoninspiegel (Junginger et al. 2003).

Schnellschnittdiagnostik:

Bei follikulären Neoplasien setzt der Nachweis eines Kapseldurchbruchs oder einer Gefäßinvasion die Unterscheidung zwischen einem follikulären Adenom und einem follikulären Karzinom voraus. Dieser Nachweis gelingt häufig aber erst nach kompletter Aufarbeitung im Paraffinschnitt, sodass dann die Diagnose erst postoperativ gestellt werden kann. Bei nichtfollikulären Schilddrüsentumoren ist die Dignitätsbestimmung und Klassifizierung im Schnellschnitt in aller Regel unproblematisch. Die Differentialdiagnostik macht in einigen Fällen dennoch eine zusätzliche immunhistochemische Untersuchung notwendig.

Komplikationen:

Eine wichtige Komplikation in der Chirurgie der Schilddrüse stellt die Schädigung des N. laryngeus recurrens (Rekurrensparese) dar. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Schädigung (einseitig oder beidseitig) kommt es zu einer Heiserkeit mit schneller Stimmermüdung bis hin zu starker Atemnot. Bei der einseitigen Rekurrensparese wird in der Regel eine logopädische Therapie durchgeführt. Besteht eine beidseitige Parese wird oftmals eine permanente Tracheotomie mit Anpassung einer Sprechkanüle notwendig. Die Schädigung des N. laryngeus superior hat eine geringere klinische Bedeutung und äußert sich in einer leichten Heiserkeit sowie einem reduzierten Stimmvolumen. Weitere wichtige Komplikationen sind ein Hypoparathyreoidismus durch den Verlust oder die Schädigung der Epithelkörperchen, Verletzungen angrenzender Strukturen, Wundinfektionen sowie Blutungen und Nachblutungen. Bei Zweiteingriffen ist die Rate operationsbedingter Komplikationen in der Literatur meist höher als bei Ersteingriffen (Osmolski et al. 2006, Lefevre et al. 2007).

2.4.2 Radiojodtherapie (RJTh)

Die RJTh ist ein Verfahren zur selektiven Bestrahlung von jodspeicherndem Schilddrüsen- und Schilddrüsenkarzinom-Gewebe durch die systemische Applikation von ^{131}I als Natrium-Jodid. Seit den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts wird ^{131}I erfolgreich in der Therapie und Nachsorge von malignen Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt. ^{131}I ist ein beta- und

gammastrahlendes Isotop mit einer Halbwertszeit von ca. 8 Tagen. Das Zerfallsprodukt von ^{131}I ist $^{131}\text{Xenon}$. Der überwiegende therapeutische Effekt geht von der Betastrahlung mit 95% der Gesamtstrahlendosis aus. Die maximale Betaenergie beträgt 0,61 MeV, die mittlere Betaenergie 0,19 MeV. Im Gewebe beträgt die Reichweite der Betastrahlung ca. 2-3 mm. Der Anteil der Gammastrahlung an der Gesamtdosis beträgt ca. 5%.

Zur vollständigen Entfernung von postoperativ verbliebenem Schilddrüsen-Restgewebe nach einer totalen oder fast totalen Thyreoidektomie wird die ablative RJTh in adjuvanter Zielsetzung durchgeführt. Erst dadurch sind die optimalen Vorraussetzungen zur Durchführung einer Nachsorge mittels ^{131}I -Ganzkörperszintigrafie, Sonografie und Bestimmung des Serum-Thyreoglobulinspiegels gegeben. Regionäre Metastasen oder Fernmetastasen sind häufig erst nach kompletter Ablation der Restschilddrüse nachweisbar. Die ablative RJTh ist eine Standardtherapie bei follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinomen. Eine Ausnahme bildet das papilläre Mikrokarzinom mit einer Größe bis zu einem Zentimeter, bei dem, wie bereits erwähnt, oftmals keine totale Thyreoidektomie erfolgt und somit eine ablative RJTh nicht durchführbar ist. In Abhängigkeit von anderen prognostischen Faktoren ist in einzelnen Fällen des papillären Mikrokarzinoms nach weitgehender chirurgischer Schilddrüsenresektion zur Verbesserung der Nachsorge eine ablative RJTh in Erwägung zu ziehen (Dietlein et al. 2004). Weiterhin ist eine ablative RJTh in Ergänzung zur Operation und zur perkutanen Strahlentherapie bei entdifferenzierten oder anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen, die höher differenzierte Schilddrüsenkarzinomanteile enthalten oder immunhistochemisch eine Thyreoglobulinexpression zeigen, möglich.

Die RJTh findet weiterhin sowohl unter kurativer als auch palliativer Zielsetzung Anwendung bei der Therapie von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie bei der Ablation von nicht vollständig entfernbaren Tumoren. Zuvor muss die Speicherung von Radiojod bewiesen sein. Je höher der Differenzierungsgrad des Tumors und je kleiner die Tumormasse ist, umso besser ist der Erfolg der RJTh. Das operative Vorgehen sollte zunächst immer als primäre Therapieoption geprüft werden (Dietlein et al. 2007a).

Eine weitere Indikation zur Durchführung einer RJTh besteht bei einem nachweisbaren oder ansteigenden Thyreoglobulinspiegel (z. B. TG > 10 ng/ml) ohne szintigrafische Radiojod-Speicherung sowie ohne Tumornachweis in einer anderen funktionellen oder morphologischen Bildgebung (Biermann und Schober 2003, Ma et al. 2005).

Absolute Kontraindikationen zur Durchführung einer RJTh umfassen die Gravidität und die Stillperiode. Als relative Kontraindikationen gelten höhergradige Knochenmarkdepressionen, eine erhebliche Einschränkung der Lungenfunktion, eine ausgeprägte Xerostomie bei nachgewiesener Funktionseinschränkung der Speicheldrüsen sowie symptomatische spinale oder zerebrale Metastasen mit der Gefahr fortschreitender Kompressionssymptome unter der RJTh.

Der empfohlene Zeitraum zur Durchführung der ablativen RJTh sowie der RJTh von Metastasen liegt zwischen drei und fünf Wochen nach erfolgter Thyreoidektomie. In diesem Zeitraum ist ein günstiger TSH-Wert ($\text{TSH} > 30 \text{ mU/l}$) erreicht, der für die Wirksamkeit der RJTh von entscheidender Bedeutung ist. Bei der Durchführung einer Hormonsubstitution mit Levothyroxin ist diese 4 - 5 Wochen vor der geplanten RJTh abzusetzen. Alternativ kann eine exogene Stimulation durch die Injektion von rekombinantem humanen TSH (rhTSH) erfolgen, wodurch dem Patienten die Zeit des teils sehr belastenden Schilddrüsenhormontzugs auf nur wenige Tage verkürzt werden kann. Die Erfolgsraten der Radiojodablation sind unter exogener und endogener TSH-Stimulation in etwa gleich hoch (Pacini et al. 2006b, Hasse-Lazar et al. 2006). Bei der RJTh von Metastasen ist die Gleichwertigkeit von exogener und endogener TSH-Stimulation nicht belegt.

Im Vorfeld einer geplanten RJTh ist auf eine strikte Jodkarenz zu achten. So verbietet sich die Anwendung von jodhaltigen Medikamenten wie jodhaltige Kontrastmittel, jodhaltige Desinfektionsmittel, Jodid-Medikation, jodhaltige Augentropfen oder von stark jodhaltigen Nahrungsmitteln.

Ist die Indikation zur RJTh aufgrund der Vorbefunde noch nicht gestellt, kann im Vorfeld der RJTh ein ^{123}I oder ^{131}I -Radiojodtest zur Szintigrafie der Halsregion (ablativ RJTh) oder zur Ganzkörperszintigrafie (RJTh von Fernmetastasen) durchgeführt werden. ^{131}I -Aktivitäten zwischen 1 und 10 MBq haben bei der ablativen RJTh den Vorzug (Dietlein et al. 2003, Dietlein et al. 2007b, Geworski et al. 2003).

Ist eine Volumetrie und eine Abschätzung der effektiven Halbwertszeit möglich, erfolgt die Aktivitätsabschätzung der zu applizierenden ^{131}I -Dosis mit Hilfe der Marinelli-Formel.

Bei einem Restschilddrüsengewebe über 5 - 10 ml in der Sonografie oder in der MRT kann eine Reoperation in Erwägung gezogen werden.

Die Durchführung einer ablativen RJTh oder einer RJTh von Metastasen oder Lokalrezidiven ist in Deutschland grundsätzlich nur unter stationären Bedingungen möglich (Kemmer und

Michalczak 2003, Witt et al. 2002). Die Dauer des stationären Aufenthaltes beträgt in der Regel 3 - 5 Tage.

Die Standardaktivität beträgt für die ablativ RJTh 2 - 5 GBq und für die Therapie von Metastasen und Lokalrezidiven 4 - 11 GBq oder es wird eine individuelle Aktivitätsabschätzung vorgenommen. Notwendig ist eine Nahrungskarenz 4 Stunden vor und 1 Stunde nach der ^{131}I -Applikation. Unmittelbar vor der Applikation wird die individuelle Kapselaktivität gemessen sowie eine Blutentnahme zur Messung des Thyreoglobulin-Spiegels durchgeführt. Im weiteren Verlauf erfolgt mindestens einmal täglich eine Aktivitätsmessung des Patienten. Zur Verminderung von Nebenwirkungen der RJTh werden Maßnahmen wie reichliche Flüssigkeitszufuhr, Laxantiengabe bei Obstipation, Stimulation der Speicheldrüsen mit Zitronensaft oder Kaugummi, Magenschleimhautschutz mit Medikamenten oder Haferschleim, Antiphlogistika oder eine Eiskrawatte bei lokalen entzündlichen Reaktionen durchgeführt. In einzelnen Fällen wird eine prophylaktische Glukokortikoidgabe bei ablativer RJTh eines größeren Schilddrüsenrestes oder bei dem Vorhandensein von multiplen Lungenmetastasen empfohlen. Zum endgültigen Staging wird am Entlassungstag eine ^{131}I - Ganzkörperszintigrafie durchgeführt. Aufgrund potentieller Überlagerungen der zervikalen und mediastinalen Region durch den thyreoidalen Uptake erlaubt eine weitere ^{131}I - Ganzkörperszintigrafie 3 - 6 Monate nach der Ablation eine gute Beurteilung eventuell vorhandener jodspeichernder Metastasen.

Als Nebenwirkungen und Risiken einer RJTh gelten (Dietlein et al. 2007a):

Frühe Nebenwirkungen und Risiken (bis 14 Tage nach RJTh):

- Schmerzhaftes Schwellen der Restschilddrüse, des Tumors oder der Metastasen
- Passagere Gastritis
- Passagere Knochenmarksveränderungen mit Thrombozyto- und Neutropenie
- Radiogene Sialadenitis
- Tumorödem in Hypothyreose oder unter rhTSH
- Neurologische Symptomatik als Kompressionssyndrom bei spinalen oder zerebralen Metastasen

Späte Nebenwirkungen und Risiken:

- Xerostomie infolge chronischer Entzündung der Speicheldrüsen mit erhöhtem Risiko von Karies, Geschmacksveränderungen, Sicca-Syndrom der Tränendrüsen

- Knochenmarkdepression mit Thrombozyto- und Neutropenie auch in Abhängigkeit von der Nierenfunktion
- Leukämie und Sekundärmalignome mit einer Latenz von fünf und mehr Jahren
- Lungenfibrose bei speichernden Lungenmetastasen
- Azoospermie
- Höheres Abortrisiko
- Früheres Einsetzen der Menopause

Im Fall einer erfolgreichen RJTh zeigt sich bei der 3 - 6 Monate später durchgeführten ^{131}I - Ganzkörperszintigrafie eine fehlende oder minimale Jodaufnahme (z.B. $< 0,1\%$) der Restschilddrüse sowie ein stimuliertes Thyreoglobulin von weniger als 2 ng/ml. Bei nur kleinen postoperativen Schilddrüsenresten reicht bei fast allen Patienten eine einzige RJTh zur Ablation der Restschilddrüse aus.

2.4.3 Schilddrüsenhormonbehandlung

Nach Abschluss der Radiojodbehandlung muss eine lebenslange Hormonsubstitution mit L-Thyroxin (T4) erfolgen. Die Einnahme sollte morgens nüchtern erfolgen. Ziel der Hormonsubstitution ist zum einen der Ausgleich des fehlenden Schilddrüsenhormons und zum anderen die Ausschaltung des potentiellen Tumorwachstumsfaktors TSH. Um das TRH-stimulierte TSH vollständig zu supprimieren sind in der Regel Dosen zwischen 150 µg und 250 µg pro Tag (2 - 2,5 µg/kg Körpergewicht) notwendig. Bei high-risk Patienten (ETA) wurde bisher in der Tumornachsorge ein TSH-Wert unter 0,1 mU/l angestrebt. Nach erfolgreicher Ablation und bei unauffälligem TG-Spiegel unter TSH-Stimulation (low-risk Patienten) wird ein niedrig-normaler TSH-Spiegel (0,5 - 1 mU/l) als ausreichend erachtet (Dietlein et al. 2007a). Eine Abhängigkeit des Tumorwachstums vom TSH-Spiegel ist beim anaplastischen und medullären Schilddrüsenkarzinom nicht gesichert, so dass der basale TSH-Wert im Normbereich liegen sollte. Eine L-Thyroxin Dosis von 100 - 200 µg pro Tag ist in der Regel ausreichend.

2.4.4 Perkutane Radiotherapie

Die Indikation zu einer perkutanen Strahlentherapie besteht nach erfolgter Thyreoidektomie eines auf die Schilddrüse beschränkten undifferenzierten Karzinoms oder nach einer R1- oder R2-Resektion eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, wenn eine Reoperation oder eine Ablation mit Radiojod nicht möglich ist. Bestrahlungszielgebiete sind das ehemalige Schilddrüsenbett mit einer Dosis von 60 - 70 Gy sowie die regionalen Lymphabflusswege mit 50 - 60 Gy. In retrospektiven Studien zeigte sich, dass die Lokalrezidivrate bei differenzierten thyreozytären pT4-Tumoren unter einer adjuvanten perkutanen Strahlentherapie gesenkt werden kann (Brierley und Tsang 1999, Chow et al. 2006, Brierley et al. 2005).

Beim fortgeschrittenen anaplastischen Schilddrüsenkarzinom ist nach chirurgischer Reduktion der Tumorlast eine adjuvante alleinige Radiotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie stets indiziert, sofern es der Allgemeinzustand des Patienten erlaubt (Green et al. 2006, Kebebew et al. 2005, Sun et al. 2006).

Der Erfolg einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie beim medullären Schilddrüsenkarzinom wird bisher nur für ausgedehnte Tumoren (vor allem nach R1- oder R2-Resektion) oder Tumoren mit Lymphknotenmetastasen als Erfolg versprechend angesehen (Seegenschmiedt et al. 1998).

Unter palliativen Aspekten kann eine perkutane Strahlentherapie bei symptomatischen, nicht-resezierbaren und nicht-Radiojod-speichernden Fernmetastasen (vorwiegend ZNS oder Skelettsystem) durchgeführt werden (Friess et al. 2003).

2.4.5 Chemotherapie, multimodale Therapie

Die Durchführung einer Chemotherapie kann als Mono- oder Kombinationsherapie sowie in Form einer kombinierten Radiochemotherapie erfolgen. Bei papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen mit diffuser, nicht radiojodspeichernder Metastasierung kann eine Mono-Chemotherapie mit Doxorubicin durchgeführt werden. Weitere anwendbare Chemotherapeutika sind Cisplatin, Carboplatin und Etoposid. Eine postoperative oder primäre kombinierte Radiochemotherapie mit Anthrazyklinen und Cisplatin oder Etoposid im Rahmen einer multimodalen Therapie hat sich bei der Behandlung des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms als überlegen erwiesen (Junginger et al. 2003). Beim medullären Schilddrüsenkarzinom mit diffuser Metastasierung kann eine palliative Chemotherapie zur Anwendung kommen.

Die Behandlungskonzepte des Schilddrüsenkarzinoms mittels Chemotherapie sowie deren Ergebnisse variieren in der Literatur stark, so dass Bedarf an prospektiv randomisierten Studien besteht.

2.5 Nachsorge

Einer lebenslangen und risikoorientierten Nachsorge kommt beim Schilddrüsenkarzinom eine große Bedeutung zu. Im Rahmen des Basisprogramms, das zunächst halbjährlich und nach fünf Jahren jährlich durchgeführt wird, erfolgt eine Anamneseerhebung, eine klinische Untersuchung, eine Sonografie des Halses sowie die Bestimmung der Laborparameter fT3, fT4, TSH, Thyreoglobulin und der Thyreoglobulinantikörper. Im Intervall von 3 - 6 Monaten sowie ein Jahr nach erfolgter RJTh wird eine ^{131}I -Ganzkörperszintigrafie durchgeführt. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko kann gegebenenfalls im 2-Jahres-Intervall eine ^{131}I - Ganzkörperszintigrafie erfolgen. Besteht aufgrund eines TG-Anstieges der Verdacht auf ein Rezidiv, kann zur Lokalisation eine ^{131}I -Ganzkörperszintigrafie, eine Sonografie von Hals und Abdomen, eine Computertomografie von Hals und Thorax und eine ^{18}F -FDG-PET oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie durchgeführt werden (Junginger et al. 2003).

Die Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms trägt den Besonderheiten seiner Genese und Pathologie Rechnung. Dabei sollte nach der operativen Therapie eine hereditäre Form durch molekulargenetische Untersuchungen ausgeschlossen und beim betroffenen Patienten ein Screening nach assoziierten Endokrinopathien (Phäochromozytom, primärer Hyperparathyreoidismus) veranlasst werden. Abweichend zum papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom umfasst die Verlaufskontrolle die Bestimmung des Calcitoninspiegels und des CEA-Wertes im Serum (de Groot et al. 2006). Im Fall eines Anstieges der Tumormarker sollte sich die Durchführung einer ^{18}F -FDG-PET oder ^{111}In -Octreotid-Szintigraphie (Rufini et al. 2000, Brandt-Mainz et al. 2000), bei dem Verdacht auf Lebermetastasen die MRT des Abdomens anschließen .

3 Ziele der Arbeit

Die retrospektive Analyse der Krankenakten von 193 Schilddrüsenkarzinom-Patienten im Tumorstadium pT3 und pT4 der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Jena, die zwischen Januar 1991 und Dezember 2000 mit mindestens einer RJTh behandelt wurden, hat verschiedene Ziele:

- Qualitätskontrolle der bestehenden Therapiestandards der nuklearmedizinischen Abteilung der Radiologischen Universitätsklinik Jena
- Verbesserung des Behandlungskonzepts sowie der Nachsorge
- Prognoseeinschätzung in verschiedenen Krankheitsstadien
- Analyse der Therapieergebnisse
- Vergleich der Therapieergebnisse mit den vorhandenen Ergebnissen vor 1990 sowie mit denen anderer Tumorzentren
- Analyse therapiebedingter Kurz- und Langzeitfolgen
- Beurteilung der Grenzen der RJTh

Mit diesen Zielstellungen wurden Daten zum Krankheitsverlauf vor Beginn der RJTh, Daten zum Verlauf der RJTh und Daten zur Nachsorge und zum weiteren Krankheitsverlauf der Patienten erfasst und analysiert.

4 Material und Methode

4.1 Patientenkollektiv

Über den Zeitraum vom 01.01.1991 bis zum 31.12.2000 (10 Jahre) wurden alle Patienten der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Jena mit Schilddrüsenkarzinom im Tumorstadium pT3 oder pT4 retrospektiv erfasst, bei denen mindestens eine RJTh durchgeführt wurde. In diesem Erfassungszeitraum wurden, den Einschlusskriterien entsprechend, 193 Patienten mit einer RJTh behandelt.

Als Kriterium für die Aufnahme in die Studie wurde die postoperative histologische Befundung der Operationspräparate herangezogen.

Die Einteilung der Tumoren erfolgte nach der TNM-Klassifikation (6. Auflage 2002).

Einschlusskriterien: 1. Schilddrüsenkarzinome der Histologie

- papillär
- follikulär
- medullär
- anaplastisch

2. Schilddrüsenkarzinome der Tumorstadien

- pT3
- pT4

3. Schilddrüsenkarzinome mit und ohne Lymphknotenmetastasen

4. Schilddrüsenkarzinome mit und ohne Fernmetastasierung

5. Therapiefähigkeit und –willigkeit des Patienten

Ausschlusskriterien: 1. Schilddrüsenkarzinome der Tumorstadien

- pT1
- pT2

2. Fehlendes Einverständnis des Patienten zur Therapie

4.2 Primäre Datenerfassung durch Akteneinsicht

Zur primären Datenerfassung wurden die Krankenakten der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Jena herangezogen.

Im Falle mehrmaliger Durchführung der RJTh in der Anamnese oder im weiteren Krankheitsverlauf (zum Teil auch in einer anderen Klinik) wurden auch diese Daten aufgenommen. Der Zeitraum der berücksichtigten Radiojodtherapien erstreckt sich dadurch von 1989 bis 2004. In dieser Zeit wurden bei den erfassten Patienten insgesamt 390 Radiojodtherapien durchgeführt.

Zum Zeitraum vor der RJTh wurden Daten zur Anamnese sowie zur chirurgischen Therapie und dem postoperativen Verlauf erfasst.

In einer SPSS-Datenbank (Version 14.0) wurden erfasst:

1. Patientenbezogene Daten
(Alter, Geschlecht, Anamnese, Familienanamnese, andere Tumoren, Strahlenexposition, Vorbehandlungen, Symptome)
2. Daten der Operation
(Operationsdatum, Operationsart, intraoperativer Befund, histologische Untersuchungsergebnisse des Tumorpräparates und der Lymphabflüsse, operationsbedingte Komplikationen)
3. Daten der RJTh
(Therapiedatum, RJTh-Anzahl, applizierte Aktivitäten, therapiebedingte Folgen)
4. Daten der perkutanen Bestrahlung
(Therapiezeitraum, Strahlendosis, Strahlenqualität, Zielvolumen, therapiebedingte Folgen)
5. Daten der Chemotherapie
(Therapiezeitraum, Wirkstoff, therapiebedingte Folgen)
7. Daten zu Hormontherapie und Tumormarkern
(L-Thyroxindosis, TSH, Thyreoglobulinverlauf)
6. Der weitere Verlauf der Erkrankung
(Lokal- und Regionalrezidive, Fernmetastasen, Zweittumoren, Überlebensstatus, Todesursache)

4.3 Sekundäre Datenerfassung durch Kontakt zum weiter behandelnden Arzt

Die Gesamtzahl der im oben angegebenen Zeitraum mit einer RJTh behandelten und den Einschlusskriterien entsprechenden Schilddrüsenkarzinom-Patienten betrug 193. Den weiterbehandelnden Ärzten der Patienten, die sich bis zum Jahr 2004 nicht mehr in regelmäßiger Nachkontrolle in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Jena befanden, wurde ein Fragebogen bezüglich des weiteren Verlaufs der Schilddrüsenerkrankung ihrer Patienten zugeschickt.

Der Fragebogen bezog sich dabei auf den weiteren Verlauf der Erkrankung mit Angaben zu Vitalzustand, Tumorstatus und dem Auftreten von Rezidiven und Zweitneoplasien. Weiterhin waren Angaben zu durchgeführten Therapien außerhalb der Universitätsklinik Jena sowie zur aktuellen Schilddrüsenhormontherapie und dem zuletzt bestimmten TG-Wert von Interesse (siehe Fragebogen im Anhang). Bei fehlendem Rücklauf des Fragebogens wurden die benötigten Daten auch telefonisch bei den weiterbehandelnden Ärzten eingeholt.

4.4 Datenauswertung und statistische Verfahren

Sämtliche primär und sekundär gewonnenen Daten wurden in der vorangehend aufgeführten SPSS-Datenbank erfasst. Nach Aufarbeitung der Datensätze entsprechend der eingangs beschriebenen Zielsetzung erfolgte die statistische Auswertung, ebenfalls mit Hilfe der Software SPSS.

Mit der Methode nach Kaplan-Meier wurden die Sterberaten von Patienten in Abhängigkeit von verschiedenen klinischen, pathohistologischen und therapeutischen Faktoren berechnet. Um statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich der Überlebenskurven von zwei oder mehr Patientengruppen nachzuweisen, wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Statistisch nachweisbare Zusammenhänge zwischen verschiedenen Faktoren wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests berechnet. Mit Hilfe der Cox-Regression-Analyse wurden das relative Sterberisiko, sowie das relative Risiko für das Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren ausgewertet. Die Signifikanz wurde mit dem Wald-Test berechnet. Ergebnisse galten dann als statistisch signifikant zum Niveau α , wenn die Fehlerwahrscheinlichkeit $p \leq \alpha$ war. Das Signifikanzniveau wurde für $p > 0,05$ als nicht signifikant, für $p \leq 0,05$ als signifikant, für $p \leq 0,01$ als sehr signifikant und $p \leq 0,001$ als höchst signifikant definiert (Bühl und Zöfel 2000).

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

5.1.1 Klinische und pathohistologische Daten

5.1.1.1 Allgemeine Daten, Alters- und Geschlechtsverteilung

In der Nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik in Jena wurden zwischen Januar 1991 und Dezember 2000 193 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom im Tumorstadium pT3 und pT4 behandelt. Davon waren 137 Patienten weiblichen (F) und 56 Patienten männlichen (M) Geschlechts. Somit lag die Geschlechterverteilung bei 71% Frauen und 29% Männern. Das entspricht einem Geschlechterverhältnis von 2,4 : 1 (F : M).

Das Durchschnittsalter aller Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung betrug 56 Jahre (Frauen 56 Jahre, Männer 54 Jahre). Bei Patienten im Tumorstadium pT3 lag das Durchschnittsalter ebenfalls bei 56 Jahren (Frauen 56 Jahre, Männer 55 Jahre). Im Tumorstadium pT4 hingegen zeigte sich ein Durchschnittsalter von 55 Jahren (Frauen 57 Jahre, Männer 52 Jahre).

Der jüngste Patient hatte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Alter von 4 Jahren und der älteste Patient hatte ein Alter von 82 Jahren (Abbildung 1).

In der Altersverteilung zeigten sich bei Frauen zwei Gipfel, der erste bei 50 - 60 Jahren und der zweite bei 70 - 80 Jahren. Bei den Männern hingegen zeigte sich ein Altersgipfel bei 50 - 60 Jahren. Auffällig war eine weitere Häufung von männlichen Patienten im Altersbereich zwischen 20 und 30 Jahren. Diese ist jedoch statistisch nicht signifikant (Abbildung 2).

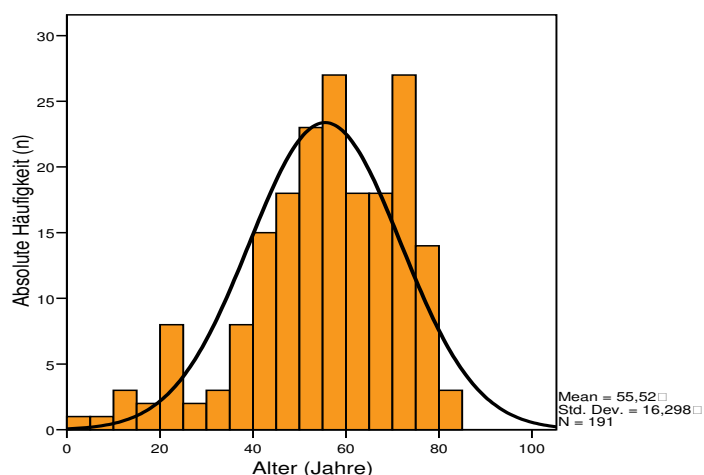


Abbildung 1 Altersverteilung (gesamtes Patientenkollektiv)

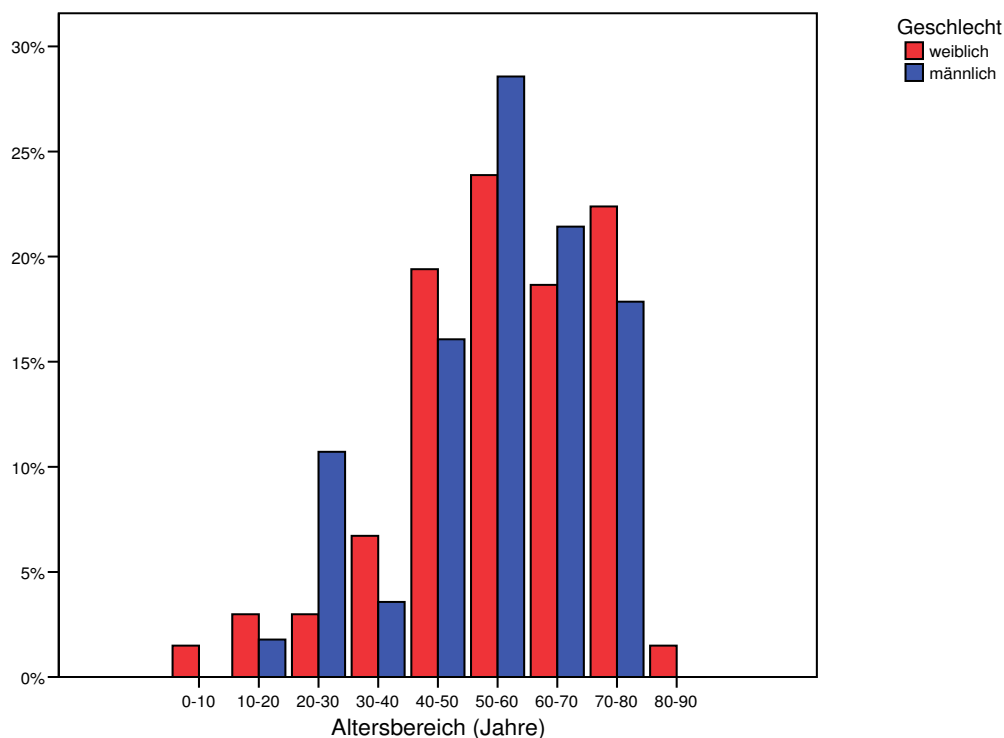


Abbildung 2 Verteilung von Alter und Geschlecht

Histologisch setzt sich das Patientengut aus 63 papillären (32,6%), 114 follikulären (59,1%), 6 medullären (3,1%) und 6 anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen (3,1%) zusammen. Die Gruppe der differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinome stellt somit den Hauptanteil des Patientengutes dar, wobei die follikulären Schilddrüsenkarzinome fast doppelt so häufig vorkommen wie die papillären Schilddrüsenkarzinome. Aufgrund der geringen Fallzahlen bei den Patienten mit anaplastischem und medullärem Schilddrüsenkarzinom werden diese statistisch nicht isoliert betrachtet, sondern bei einzelnen Fragestellungen zusammen mit dem gesamten Patientengut ausgewertet. Bei 4 Patienten (2,1%) konnte aufgrund von fehlenden Angaben im Krankenblatt keine histologische Einteilung erfolgen.

Hinsichtlich der verschiedenen histologischen Schilddrüsenkarzinomarten ergaben sich Geschlechterverhältnisse von 2 : 1 (F : M) für papilläre, 2,8 : 1 (F : M) für follikuläre und 2 : 1 (F : M) für medulläre Schilddrüsenkarzinome. Männliche Patienten waren unter den differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinomen in der Gruppe der papillären Schilddrüsenkarzinome somit stärker vertreten als in der Gruppe der follikulären Schilddrüsenkarzinome. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,324$).

Die anaplastischen Schilddrüsenkarzinome waren zu 100% (bei jedoch nur 6 aufgetreten Fällen) auf Frauen verteilt (Abbildung 3).

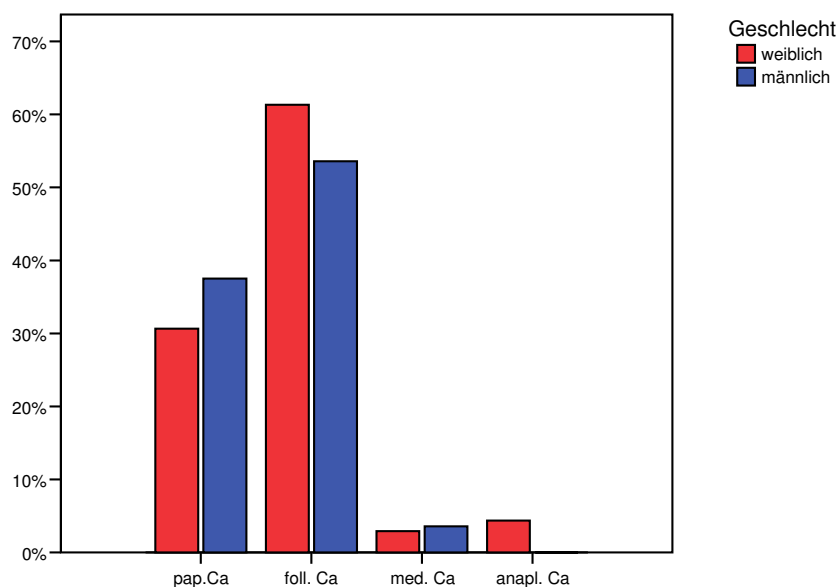


Abbildung 3 Vergleich von Histologie und Geschlecht

5.1.1.2 Anamnestische Daten

Bezüglich Neoplasien in der Familienanamnese waren 109 Patienten (56,5%) unauffällig. Von nur 3 Patienten (1 Pat. mit papillärem und 2 Pat. mit follikulärem SD-Ca) wurde in der näheren Verwandtschaft vom Auftreten eines Schilddrüsenkarzinoms berichtet. 62 Patienten (32,1%) beschrieben andere maligne Tumoren, 16 Patienten (8,3%) eine Strumektomie ohne Angaben zur OP-Indikation und bei 3 Patienten (1,6%) waren keine Angaben zur Familienanamnese vorhanden.

Bei der Frage nach malignen Tumoren in der Eigenanamnese vor Auftreten des Schilddrüsenkarzinoms zeigte sich in 179 Fällen (92,7%) kein maligner Tumor, in 11 Fällen (5,7%) mindestens ein vorangegangener maligner Tumor im Erwachsenenalter (5 Pat. Mamma-Ca, 2 Pat. Prostata-Ca, 1 Pat. Nierenzell-Ca, 1 Pat. Bronchial-Ca, 1 Pat. Cervix-Ca, 1 Pat. Mamma-Ca + Magen-Ca + Rektum-Ca + Tracheal-Ca) und in einem Fall (0,5%) ein maligner Tumor im Kindesalter (AML). In 2 Fällen (1%) waren keine Angaben möglich.

Eine Strahlenexposition verneinten 171 Patienten (88,6%). Bei 9 Patienten (4,7%) war eine perkutane Bestrahlung, bei 8 Patienten (4,1%) ein ¹³¹I-Test und bei nur einem Patienten

(0,5%) war eine RJTh mit ^{131}I durchgeführt worden. Bei 2 Patienten (1%) war die Art der Strahlenexposition nicht zu erheben und bei weiteren 2 Patienten (1%) waren keine Angaben vorhanden.

Bei der Mehrzahl der Patienten (80,3%) war eine Struma nodosa vorbestehend. Nur 2 Patienten (1%) wiesen eine Struma diffusa auf und bei weiteren 10 Patienten (5,2%) konnten keine Angaben zur Ausprägung der Struma gemacht werden. 21 Patienten (10,9%) gaben keine Schilddrüsenvergrößerung an.

Anamnestisch konnte man im engeren Familienkreis von 70 Patienten (36,3%) eine Struma finden.

Eine funktionelle Autonomie der Schilddrüse oder eine Hyperthyreose war bei 24 Patienten (12,4%) vorhanden. Im Hinblick auf eine Thyreoiditis konnte nur bei einem Patienten (0,5%) eine Thyreoiditis de Quervain erfasst werden.

Von allen Patienten hatten 8 Patienten (4,1%) in der Vorgeschichte regelmäßig Jod aufgenommen (1 Patient < 6 Monate, 7 Patienten > 6 Monate).

Eine L-Thyroxineinnahme war bei 38 Patienten (19,7%) vorhanden, wobei 2 Patienten weniger als 6 Monate und 36 Patienten mehr als 6 Monate L-Thyroxin substituierten. Ein T3-Präparat wurde von 4 Patienten (2,1%) für mindestens 6 Monate eingenommen.

Bei 19 Patienten (9,9%) fand sich eine Thyreostatikatherapie in der Eigenanamnese, wobei 3 Patienten (1,6%) eine Therapiedauer von weniger und 16 Patienten (8,3%) von mehr als 6 Monaten aufwiesen.

Als malignitätsverdächtige Hauptsymptome äußerten 17 Patienten (8,8%) Schluckbeschwerden, 17 Patienten (8,8%) Halsschmerzen, 37 Patienten (19,2%) ein Globusgefühl, 27 Patienten (14%) Heiserkeit und Stimmveränderungen, 12 Patienten (6,2%) eine Halslymphknotenvergrößerung und 55 Patienten (28,5%) Stridor oder Atembeschwerden. Knochenschmerzen zeigten sich bei 36 Patienten (18,7%), pathologische Knochenfrakturen bei 5 Patienten (2,6%) und ein Gewichtsverlust bei 13 Patienten (6,7%). Weitere Begleitsymptome sind in Abbildung 4 dargestellt.

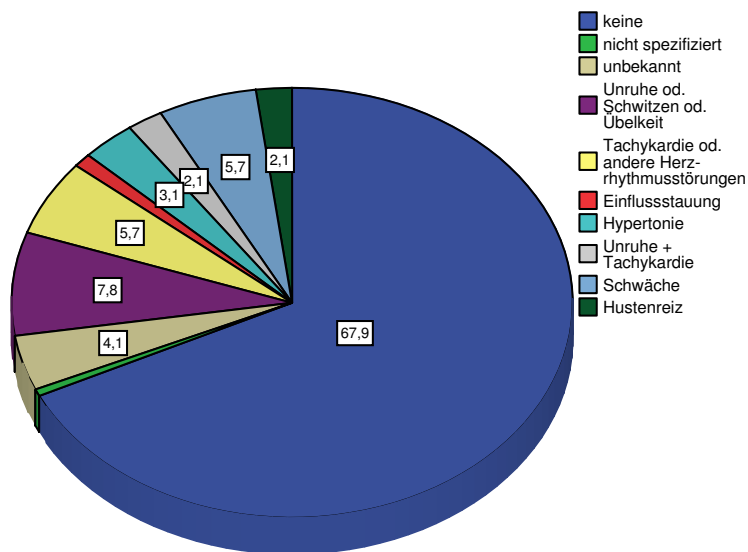


Abbildung 4 Begleitsymptome des Schilddrüsenkarzinoms (%)

5.1.1.3 Daten zur TNM-Verteilung

Das Patientengut setzt sich aus 133 Patienten im Tumorstadium pT3 (davon 93 Frauen und 40 Männer) und 60 Patienten im Tumorstadium pT4 (davon 44 Frauen und 16 Männer) zusammen.

Das Geschlechterverhältnis im Tumorstadium pT3 beträgt 2,3 : 1 (F : M) hingegen im Tumorstadium pT4 2,7 : 1 (F : M). Der Anteil der weiblichen Patienten ist somit im Tumorstadium pT4 höher als im Tumorstadium pT3 (Abbildung 5). Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,629$).

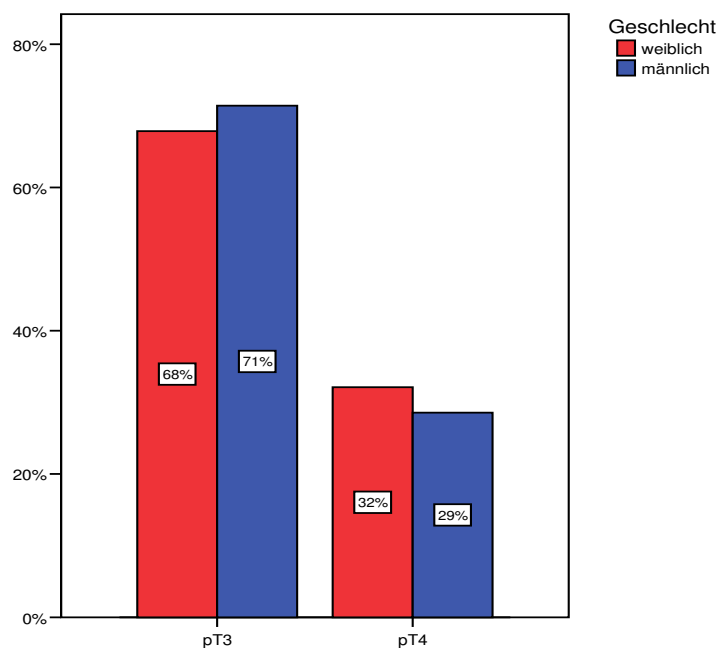


Abbildung 5 Vergleich von pT-Stadium und Geschlecht

Das Tumorstadium pT3 umfasst hauptsächlich die differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinome (pap. SD-Ca 30,8%, foll. SD-Ca 65,4%). Im Tumorstadium pT4 hingegen zeigten sich neben den differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinomen (pap. SD-Ca 36,7%, foll. SD-Ca 45%) verstärkt auch medulläre (8,3%) und anaplastische (10%) Schilddrüsenkarzinome. Somit finden sich 83,3% der medullären und 100% der anaplastischen Schilddrüsenkarzinome in der Gruppe der pT4-Tumoren (anaplastische Schilddrüsenkarzinome sind per Definition immer als pT4 zu klassifizieren) (Tabelle 4).

Tabelle 4 Histologie und pT-Stadium

			Histologie					Gesamt
			pap. Ca	foll. Ca	med. Ca	anapl.Ca	unbek.	
	pT3	Anzahl	41	87	1	0	4	133
		% von pT	30,8%	65,4%	0,8%	0%	3,0%	100,0%
		% von Histologie	65,1%	76,3%	16,7%	0%	100,0%	68,9%
		% der Gesamtzahl	21,2%	45,1%	0,5%	0%	2,1%	68,9%
	pT4	Anzahl	22	27	5	6	0	60
		% von pT	36,7%	45,0%	8,3%	10,0%	0%	100,0%
		% von Histologie	34,9%	23,7%	83,3%	100,0%	0%	31,1%
		% der Gesamtzahl	11,4%	14,0%	2,6%	3,1%	0%	31,1%
Gesamt	Anzahl	63	114	6	6	4	193	
	% von pT	32,6%	59,1%	3,1%	3,1%	2,1%	100,0%	
	% von Histologie	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	32,6%	59,1%	3,1%	3,1%	2,1%	100,0%	

Die Einteilung des Lymphknotenstatus erfolgte nach dem Befund der B-Mode-Sonografie und dem postoperativen Befund nach Neck dissection.

Eine Lymphknotenmetastasierung konnte bei 48 Patienten (24,9%) nachgewiesen werden, während 136 Patienten (70,5%) keine Lymphknotenmetastasen zeigten. Bei 9 Patienten (4,7%) konnten keine Angaben zum Lymphknotenstatus gemacht werden.

Lymphknotenmetastasen traten mit 41,7% am häufigsten bei Patienten im Tumorstadium pT4 auf, während im Tumorstadium pT3 nur 17,3% der Patienten einen Lymphknotenbefall zeigten. Das Verhältnis des Lymphknotenbefalls beträgt 4,6 : 1 (N0 : pN1) bei Patienten im Tumorstadium pT3 und 1,2 : 1 (N0 : pN1) im Tumorstadium pT4. Es besteht ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen dem größer werdenden T-Stadium und dem gehäuftem Auftreten von Lymphknotenmetastasen ($p < 0,001$) (Abbildung 6).

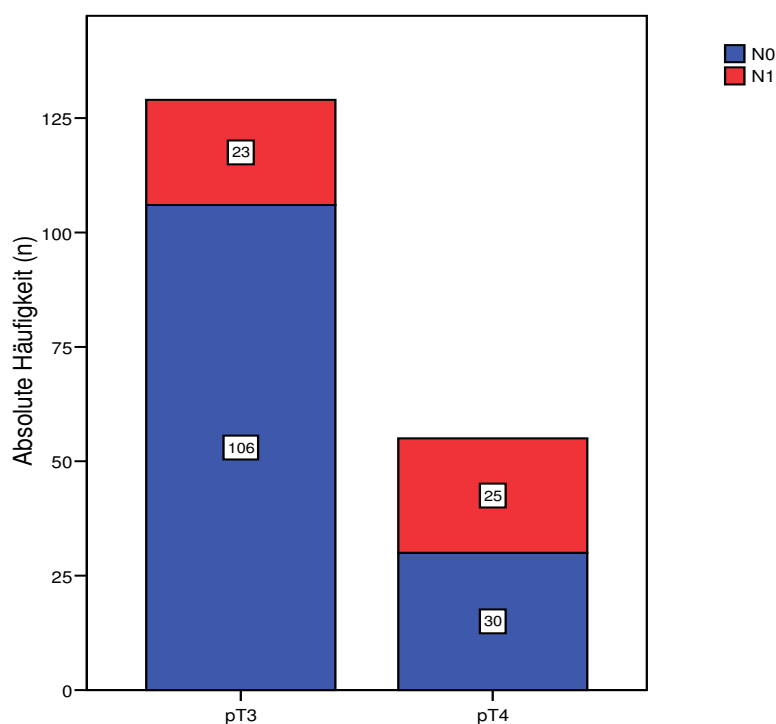


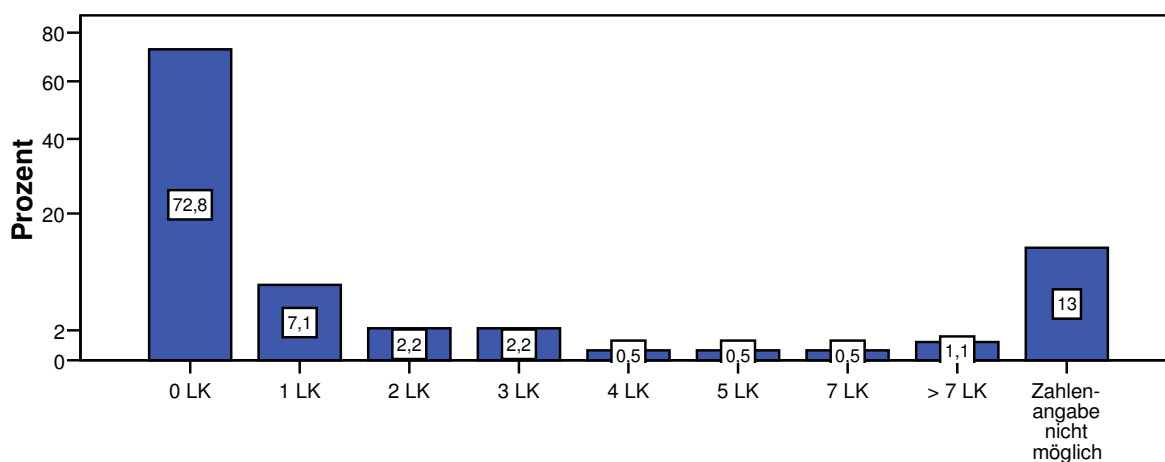
Abbildung 6 Vergleich von pT-Stadium und Lymphknotenbefall

Hinsichtlich der unterschiedlichen Histologie der Schilddrüsenkarzinome zeigte sich ein Verhältnis des Lymphknotenbefalls von 1,4 : 1 (N0 : pN1) bei papillären, 5 : 1 (N0 : pN1) bei follikulären, 1 : 5 (N0 : pN1) bei medullären und 4 : 1 (N0 : pN1) bei anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen (Tabelle 5). Das häufigere Vorkommen von Lymphknotenmetastasen bei papillären Schilddrüsenkarzinomen (39,7%) im Vergleich zu follikulären Schilddrüsenkarzinomen (15,8%) weist höchste Signifikanz auf ($p < 0,001$).

Tabelle 5 Vergleich von Histologie und Lymphknotenstatus

		Lymphknotenstatus			Gesamt
		N0	pN1	NX	
Histologische Klassifikation	pap. Ca	36	25	2	63
	fol. Ca	90	18	6	114
	med. Ca	1	5	0	6
	anapl. Ca	4	1	1	6
	unbekannt	3	1	0	4
Gesamt		134	50	9	193

Bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen zeigte sich in der Mehrzahl der Fälle (7,1%) nur ein befallener Lymphknoten. In 2 Fällen (1,1%) wurden jedoch mehr als 7 befallene Lymphknoten pathologisch gesichert. Bei 24 Patienten (13%) waren keine genauen Zahlenangaben zum Lymphknotenbefall möglich (Abbildung 7).

**Abbildung 7 Anzahl der befallenen regionalen Lymphknoten**

Hinsichtlich der Lokalisation der Lymphknotenmetastasen zeigte sich ein Überwiegen befallener Lymphknoten in der cervikolateralen Region (Regio II, III, IV). In 5 Fällen (10,4% aller Patienten mit Lymphknotenbefall) waren mehrere Lymphknotenregionen befallen (Abbildung 8).

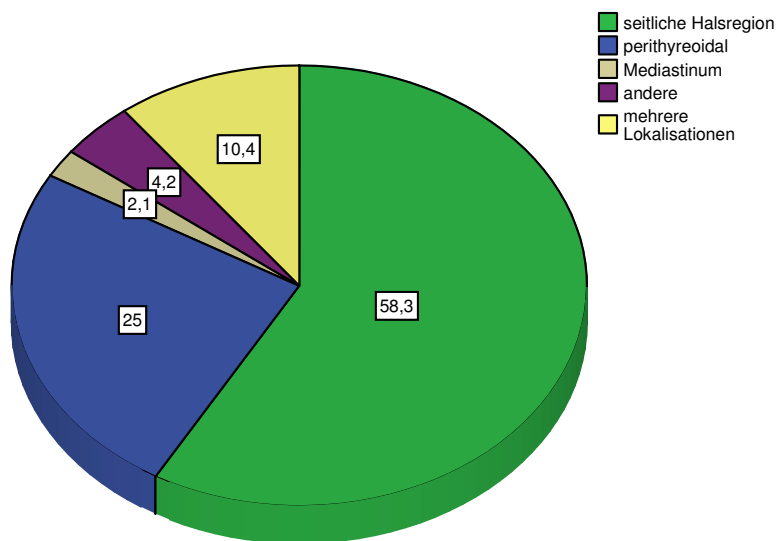


Abbildung 8 Lokalisation befallener Lymphknoten (%)

Eine Fernmetastasierung war bei 59 Patienten (30,6%) zu beobachten, während 123 Patienten (63,7%) keine Fernmetastasierung zeigten. Bei 11 Patienten (5,7%) konnten keine Angaben zur Fernmetastasierung gemacht werden. Fernmetastasen traten mit 41,7% am häufigsten bei Patienten im Tumorstadium pT4 auf, während im Tumorstadium pT3 nur 25,6% der Patienten Fernmetastasen zeigten (Abbildung 9). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem größer werdenden pT-Stadium und dem Auftreten von Fernmetastasen ($p < 0,05$).

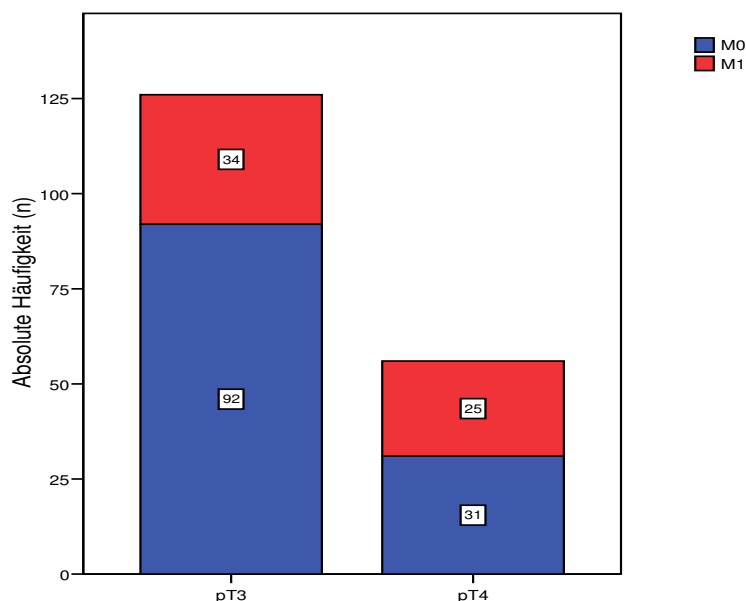


Abbildung 9 Vergleich von pT-Stadium und Fernmetastasierung

Histologisch unterteilt wurden Verhältnisse für die Fernmetastasierung von 3,2 : 1 (M0 : M1) bei papillären, 2,1 : 1 (M0 : M1) bei follikulären, 1 : 1 (M0 : M1) bei medullären und 0 : 4 (M0 : M1) bei anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen beobachtet, wobei die Verhältnisse beim medullären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinom aufgrund der geringen Fallzahlen (6 bzw. 4 Patienten mit Daten zur Fernmetastasierung) nur bedingt aussagekräftig sind.

Das häufigere Vorkommen von Fernmetastasen bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen (30,7%) im Vergleich zu papillären Schilddrüsenkarzinomen (22,2%) weist keine statistische Signifikanz auf ($p = 0,254$) (Tabelle 6).

Tabelle 6 Vergleich von Histologie und Fernmetastasierung

			M			Gesamt
			M0	M1	MX	
Histologie	pap.Ca	Anzahl	45	14	4	63
		% von Histologie	71,4%	22,2%	6,3%	100,0%
		% von M	36,6%	23,7%	36,4%	32,6%
		% der Gesamtzahl	23,3%	7,3%	2,1%	32,6%
	fol. Ca	Anzahl	74	35	5	114
		% von Histologie	64,9%	30,7%	4,4%	100,0%
		% von M	60,2%	59,3%	45,5%	59,1%
		% der Gesamtzahl	38,3%	18,1%	2,6%	59,1%
	medulläres Ca	Anzahl	3	3	0	6
		% von Histologie	50,0%	50,0%	0%	100,0%
		% von M	2,4%	5,1%	0%	3,1%
		% der Gesamtzahl	1,6%	1,6%	0%	3,1%
	anaplast. Ca	Anzahl	0	4	2	6
		% von Histologie	0%	66,7%	33,3%	100,0%
		% von M	0%	6,8%	18,2%	3,1%
		% der Gesamtzahl	0%	2,1%	1,0%	3,1%
	unbekannt	Anzahl	1	3	0	4
		% von Histologie	25,0%	75,0%	0%	100,0%
		% von M	0,8%	5,1%	0%	2,1%
		% der Gesamtzahl	0,5%	1,6%	0%	2,1%
Gesamt		Anzahl	123	59	11	193
		% von Histologie	63,7%	30,6%	5,7%	100,0%
		% von M	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	63,7%	30,6%	5,7%	100,0%

Die Betrachtung der Lokalisation vorhandener Fernmetastasen ergab in 23 Fällen (39%) pulmonale und in 13 Fällen (22%) ossäre Metastasen. In 15 Fällen (25,4%) lag eine kombiniert pulmonal-ossäre Metastasierung vor. Andere Lokalisationen wurden seltener beobachtet (Abbildung 10).

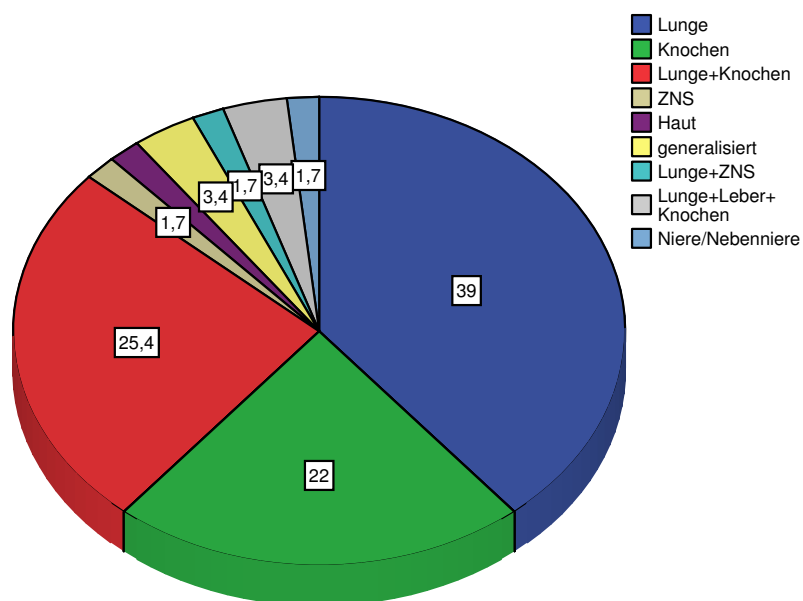


Abbildung 10 Lokalisation der Fernmetastasen (%)

Beim Vergleich der Patientengruppen mit follikulärem und papillärem Schilddrüsenkarzinom hinsichtlich der Lokalisation von Fernmetastasen zeigten sich deutliche Unterschiede. Bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom waren in 9 Fällen (64,3%) pulmonale, in einem Fall (7,1%) ossäre und in 2 Fällen (14,3%) pulmonale und ossäre Metastasen vorhanden. Die Gruppe mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom zeigte in 9 Fällen (25,7%) pulmonale, in 10 Fällen (28,6%) ossäre und in 12 Fällen (34,3%) pulmonale und ossäre Metastasen. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Histologie des Schilddrüsenkarzinoms und der Lokalisation der Fernmetastasen ($p = 0,032$).

5.1.1.4 Pathohistologische Daten

Die pathohistologische Untersuchung des Tumorgewebes ergab in 26 Fällen eine hochgradige (G1), in 28 Fällen eine mittelgradige (G2) und in 22 Fällen eine geringgradige Zelldifferenzierung (G3). Beim größten Teil des Patientengutes (111 Fälle) waren keine Aussagen zum Differenzierungsgrad möglich (Abbildung 11). In 6 Fällen lag ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom vor, welches gesondert betrachtet wird.

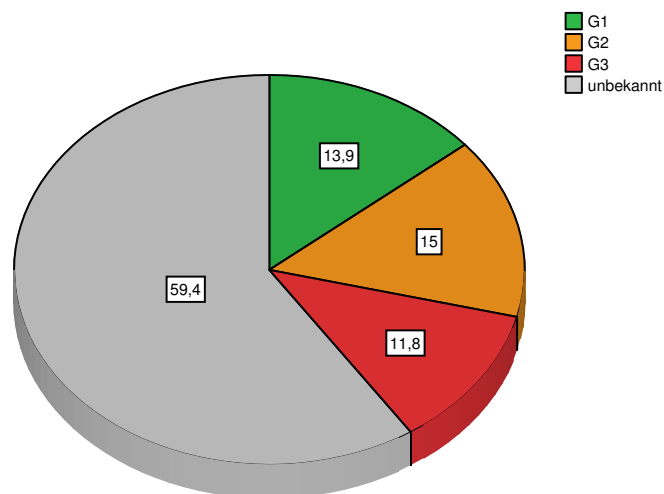


Abbildung 11 Grading (%)

Mit steigendem pT-Stadium zeigte sich eine sehr signifikante Abnahme des Differenzierungsgrades ($p = 0,005$) (Abbildung 12).

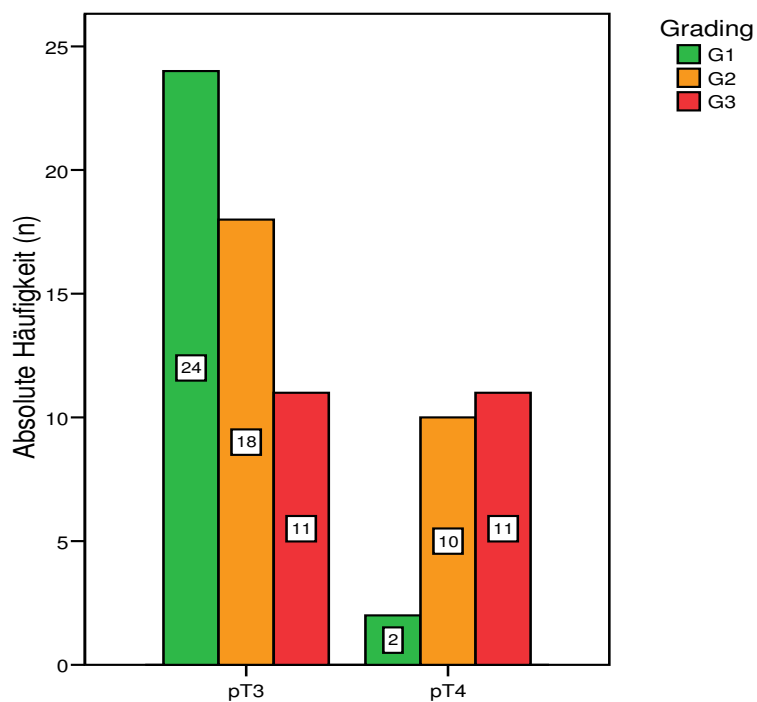


Abbildung 12 Vergleich von pT-Stadium und Grading

Beim Vergleich des Differenzierungsgrades von papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei Betrachtung der Invasion des Tumors in Blutgefäße konnte in 43 Fällen (22,3%) eine Invasion ausgeschlossen und in 117 Fällen (60,6%) eine Invasion festgestellt werden. In 33 Fällen (17,1%) konnten keine Angaben zur Gefäßinvasion gemacht werden. Beim Vergleich der differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinome konnte beim follikulären Schilddrüsenkarzinom eine wesentlich häufigere Gefäßinvasion als beim papillären Schilddrüsenkarzinom beobachtet werden (Abbildung 13). Diese Beobachtung weist höchste Signifikanz auf ($p < 0,001$). Nahezu keine Unterschiede im Bezug auf Gefäßinfiltration wurden beim Vergleich von pT3- und pT4-Tumoren beobachtet.

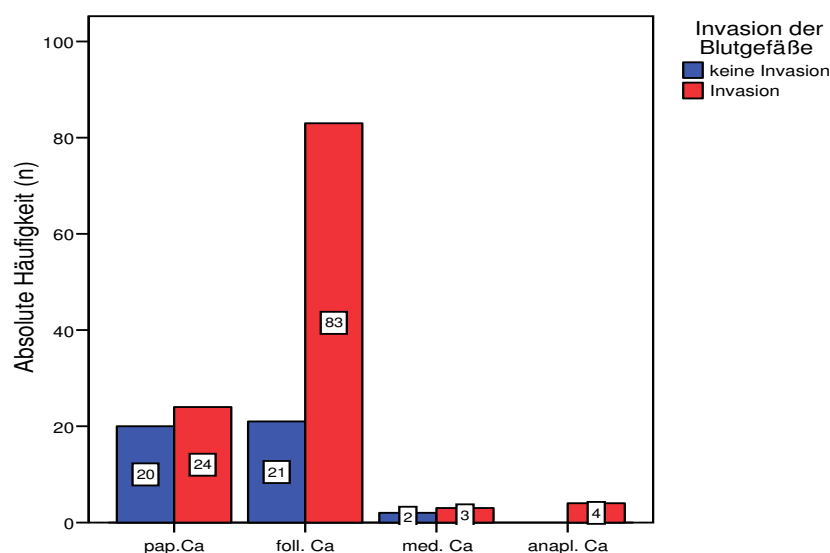


Abbildung 13 Invasion der Blutgefäße und Histologie

Die Betrachtung der Primärlokalisation der Tumoren ergab in 174 Fällen (90,2%) eine Lokalisation im SD-Seitenlappen, in 2 Fällen (1%) im SD-Isthmus und in 4 Fällen (2,1%) im SD-Seitenlappen und im Isthmus. In 13 Fällen (6,7%) konnten keine Angaben zur Primärlokalisation gemacht werden.

Ein einseitiger Schilddrüsenbefall fand sich bei 159 Patienten (82,4%), ein beidseitiger Schilddrüsenbefall bei 16 Patienten (8,3%).

Im Stadium pT3 war in 113 Fällen (85%) keine extrathyreoidale Ausbreitung vorhanden, während in 15 Fällen (11,3%) perithyreoidale Muskulatur oder Weichteile infiltriert waren. In 5 Fällen (3,8%) konnten keine Angaben zur extrathyreoidale Ausbreitung gemacht werden (Abbildung 14).

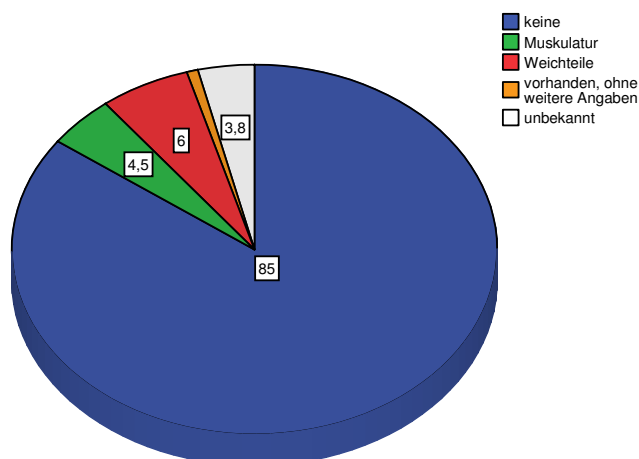


Abbildung 14 Extrathyreoidale Ausbreitung der pT3-Tumoren (%)

Im Stadium pT4 überwog in 19 Fällen (31,7%) eine Infiltration in das subkutane Weichgewebe. Eine Infiltration in den Larynx trat nur in einem Fall (1,7%) auf. Einen Überblick über die Verteilung infiltrierter perithyreoidaler Strukturen gibt Abbildung 15.

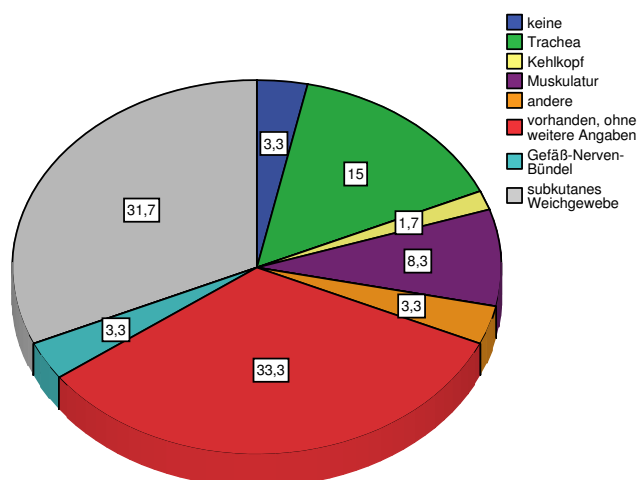


Abbildung 15 Extrathyreoidale Ausbreitung der pT4-Tumoren (%)

5.1.2 Daten zu angewandten Therapieverfahren

5.1.2.1 Chirurgische Therapie

Alle 193 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom im Stadium pT3 und pT4 sind operiert worden. Am häufigsten (47,2%) wurde in 2 Eingriffen eine subtotale Strumektomie und anschließend eine Hemithyreoid- oder Thyreoidektomie mit oder ohne Neck dissection durchgeführt. Der häufigste Grund für die zweizeitige Operation war zunächst die Indikation zur Operation unter der Annahme einer nichtmalignen Raumforderung und die spätere Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms bei der Aufarbeitung der entnommenen Präparate (als Zufallsbefund oder im Schnellschnitt nicht erkannt). In einem Fall ist lediglich eine Probenentnahme durchgeführt worden. Eine Übersicht zur Art der Tumoroperation und deren Häufigkeit gibt Tabelle 7.

Tabelle 7 Art der Tumoroperation

Art der Tumoroperation	Anz.	%
Zweizeitige subtotale Thyreoidektomie + (Hemi-)Thyreoidektomie +/- Neck diss.	91	47,2
Vollst. Thyreoidektomie +/- Neck diss.	51	26,4
Subtotale Thyreoidektomie +/- Neck diss.	28	14,5
Subtotale/ vollständige Thyreoidektomie + lokale LK/MTS-Resektion	9	4,7
Hemithyreoidektomie +/- Neck diss.	6	3,1
Selektive Resektion von Tumorgewebe reg. oder entf. Lokalisation (LK, Fern-MTS)	2	1,0
Operation nicht spezifiziert	2	1,0
Lokale Tumorknoten-Exzision	2	1,0
Lobektomie + Isthmusektomie + teilw. Lobektomie kontralateral +/- Neck diss.	1	0,5
Nur Probenentnahme	1	0,5
Gesamt	193	100,0

Bei jedem Patienten wurde operativ eine vollständige Tumorresektion (R0) angestrebt. Dies gelang in 141 Fällen (73,1%). Bei 20 Patienten (10,4%) ergab die pathohistologische Untersuchung Resttumoranteile in der Resektionsgrenze (R1). Lediglich eine operative Verkleinerung des Tumors unter Belassung makroskopisch sichtbarer Tumoranteile (R2) war bei 11 Patienten (5,7%) zu erreichen. In 21 Fällen (10,9%) konnten keine Daten zum R-Status erhoben werden.

Mit steigendem pT-Stadium wächst auch die Anzahl der Fälle mit R1- und R2-Resektion. Diese Beobachtung weist höchste Signifikanz auf ($p < 0,001$) (Abbildung 16).

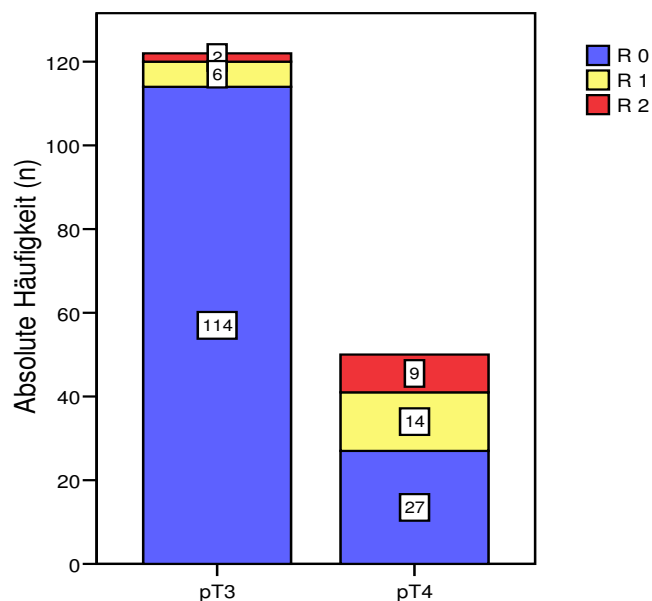


Abbildung 16 Vergleich von pT-Stadium und R-Status

Operationsbedingte Komplikationen bei allen pT3- und pT4-Tumoren waren in 55 Fällen (28,5%) zu beobachten. In 10 Fällen (5,2%) war die Angabe von Komplikationen nicht möglich. Mit 34 Fällen (17,6%) trat am häufigsten eine inkomplette oder komplette Rekurrensparese auf (Abbildung 17).

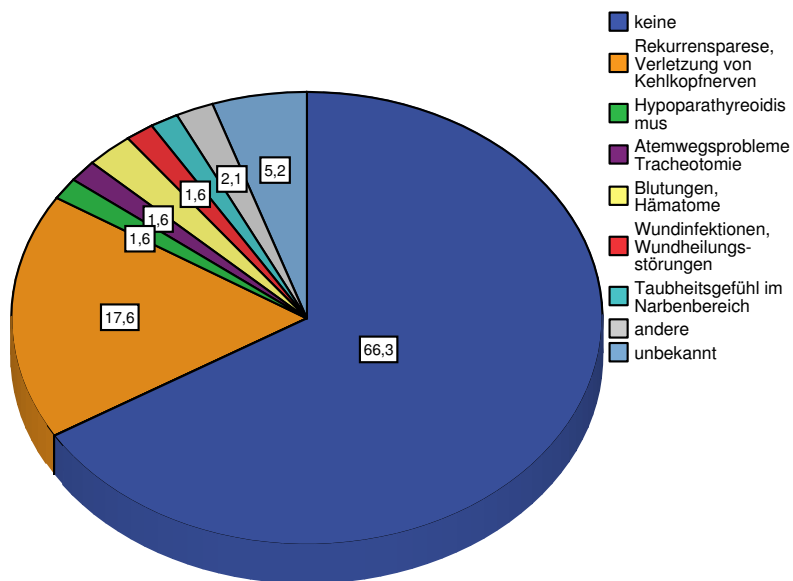


Abbildung 17 Operationsbedingte Komplikationen (%)

Der Vergleich der pT-Stadien der Tumoren zeigt in 22,6% der pT3-Tumoren und in 41,6% der pT4-Tumoren operationsbedingte Komplikationen. Das Auftreten einer Rekurrensparese ist bei pT4-Tumoren (15 Patienten/25%) signifikant häufiger ($p = 0,022$) als bei pT3-Tumoren (19 Fälle/14,3%). Eine genaue Übersicht der operationsbedingten Komplikationen bei pT3- und pT4-Tumoren geben Tabelle 8 und Tabelle 9.

Tabelle 8 Operationsbedingte Komplikationen (pT3)

Operationsbedingte Komplikationen pT3		Häufigkeit	Prozent
	Keine Komplikationen	97	72,9
	Rekurrensparese, Verletzung von Kehlkopfnerve	19	14,3
	Keine näheren Angaben	6	4,5
	Blutungen, Hämatome	3	2,3
	Hypoparathyreoidismus	2	1,5
	Wundinfektionen/Wundheilungsstörungen	2	1,5
	Taubheitsgefühl im Narbenbereich	2	1,5
	Atemwegsprobleme, Tracheotomie	1	,8
	Andere	1	,8
	Gesamt	133	100,0

Tabelle 9 Operationsbedingte Komplikationen (pT4)

Operationsbedingte Komplikationen pT4		Häufigkeit	Prozent
	Keine Komplikationen	31	51,7
	Rekurrensparese, Verletzung der Kehlkopfnerve	15	25,0
	Keine näheren Angaben	4	6,7
	Andere	3	5,0
	Atemwegsprobleme, Tracheotomie	2	3,3
	Blutungen, Hämatome	2	3,3
	Hypoparathyreoidismus	1	1,7
	Wundinfektionen/Wundheilungsstörungen	1	1,7
	Taubheitsgefühl im Narbenbereich	1	1,7
	Gesamt	60	100,0

5.1.2.2 Radiojodtherapie

5.1.2.2.1 Allgemeine Daten zur Radiojodtherapie

Bei allen Patienten wurde, gemäß den Einschlusskriterien, nach der chirurgischen Therapie mindestens eine RJTh durchgeführt. So wurden 139 Patienten (72%) einer, und 54 Patienten (28%) mehr als einer RJTh unterzogen. Die maximale Anzahl durchgeführter

Radiojodtherapien lag bei 11 (4 Patienten, 2,1%). Durchschnittlich wurden 2,01 Radiojodtherapien durchgeführt. Eine Übersicht zur Therapieanzahl gibt Abbildung 18.

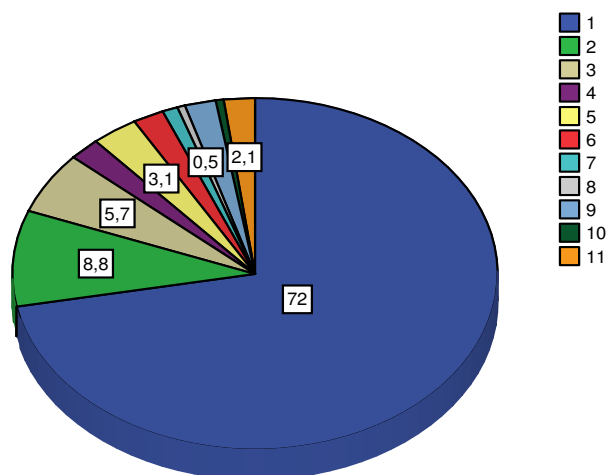


Abbildung 18 Anzahl der pro Patient durchgeführten Radiojodtherapien (%)

Die Zeitspanne zwischen der Erstoperation des Tumors und der ersten RJTh reichte von 13 Tagen bis maximal 22,2 Jahren. Der Median liegt jedoch bei 55 Tagen. Bei der grafischen Darstellung der Zeitspannen in Abbildung 19 wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur Werte bis 500 Tage erfasst, da größere Werte nur sehr vereinzelt auftraten.

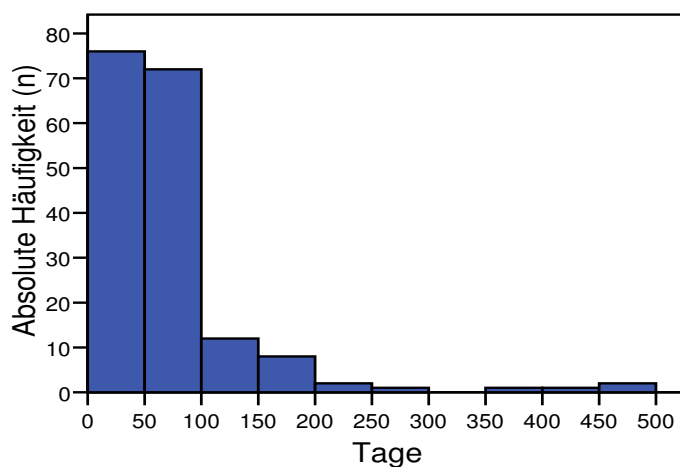


Abbildung 19 Zeit zwischen Operation und Radiojodtherapie

Die mittlere applizierte ^{131}I -Aktivität des gesamten Patientenkollektives betrug 3495,1 MBq. Die Spannweite der Aktivitäten reichte von 1688,9 MBq bis 5351,4 MBq (Abbildung 20). Die mittlere applizierte Aktivität der Patienten mit nur einer durchgeführten RJTh (Abbildung 21) war wesentlich geringer (3279,1 MBq) als die Aktivität bei Patienten mit mehr als einer durchgeführten RJTh (4057,6 MBq) (Abbildung 22).

Die Summe der Aktivitäten der Radiojodtherapien bei Patienten mit mehr als einer RJTh reichte von 4948 MBq bis maximal 58865 MBq.

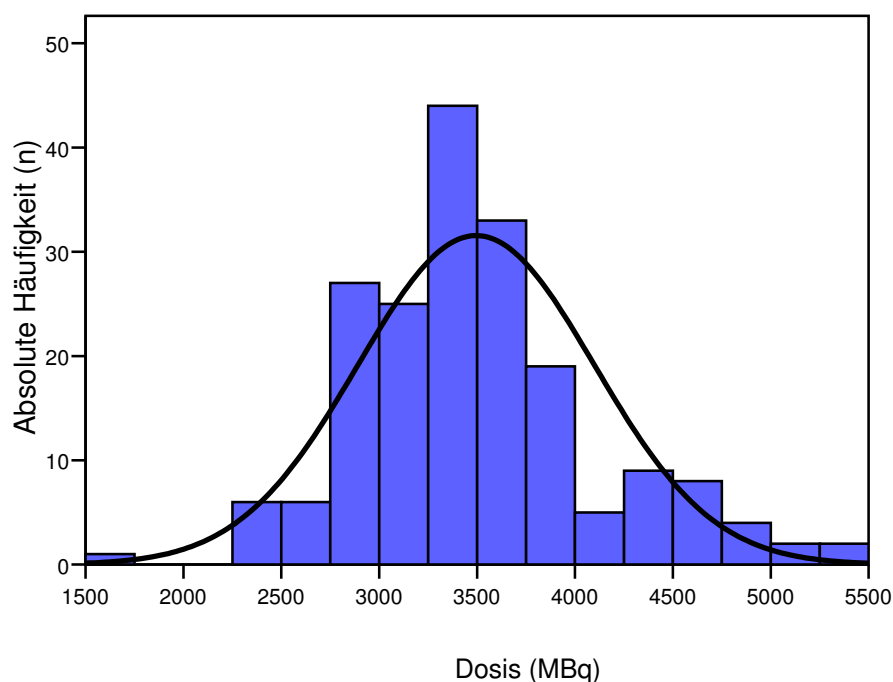


Abbildung 20 Applizierte ^{131}I -Dosis (alle RJTh)

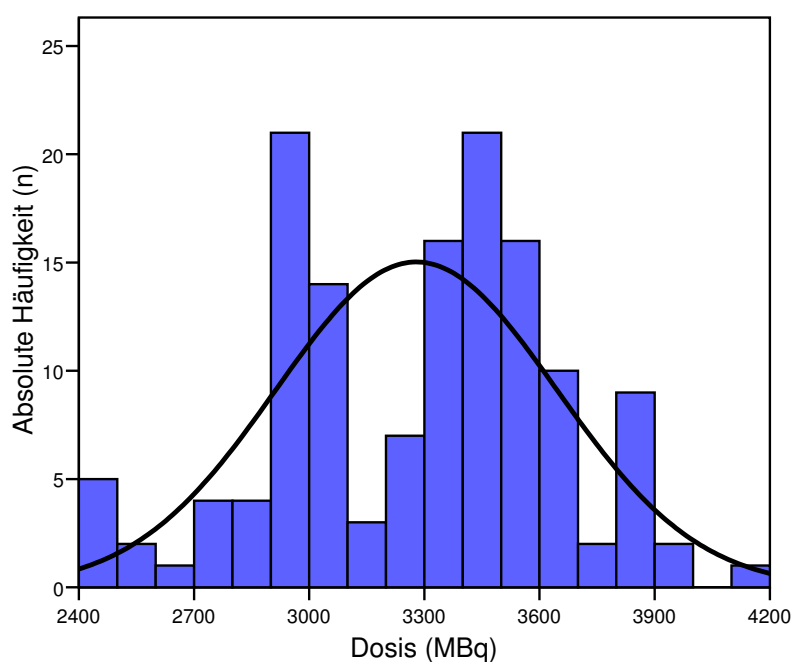


Abbildung 21 Applizierte ^{131}I -Dosis (1. ablative RJTh)

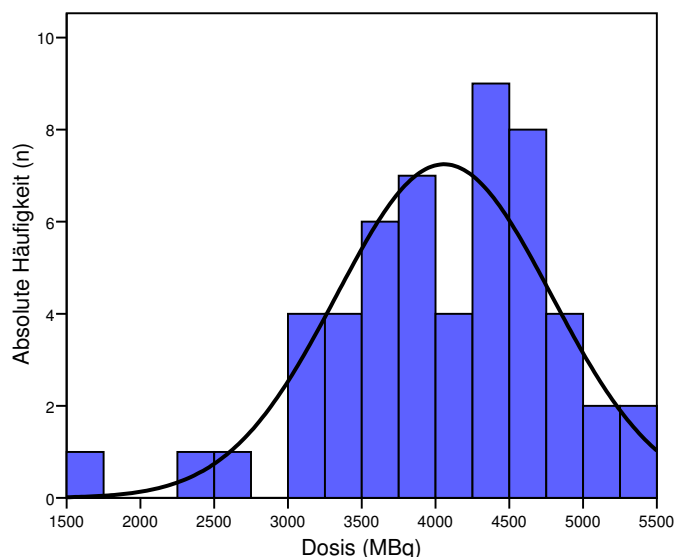


Abbildung 22 Applizierte ^{131}I -Dosis (Patienten mit mehrfacher RJTh)

5.1.2.2 Therapiebedingte Folgen

Aufgrund der teilweise recht kurzen Nachbeobachtungszeit einiger Patienten wurden zur Beurteilung von Nebenwirkungen und Komplikationen der RJTh die akuten Veränderungen erfasst. Am häufigsten zeigte sich in 35 Fällen (18,1%) eine Schwellung im Halsbereich. In 110 Fällen (57%) wurden von den Patienten überhaupt keine therapiebedingten Beschwerden angegeben (Abbildung 23).

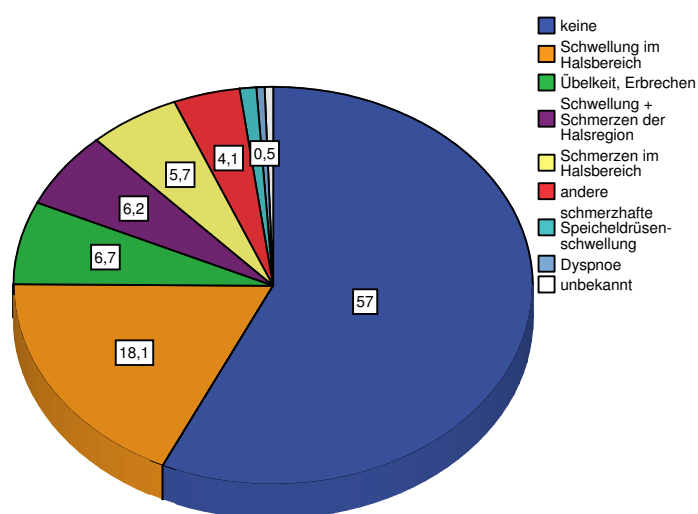


Abbildung 23 Akute Begleiterscheinungen der RJTh (%)

Von Patienten mit nur einer durchgeführten RJTh wurden akute Beschwerden in 39,9% der Fälle und bei Patienten mit mehr als einer durchgeführten RJTh in 50,9% der Fälle geäußert. Die Höhe der applizierten Aktivität bei Patienten mit nur einer RJTh hat keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von therapiebedingten Beschwerden (Abbildung 24).

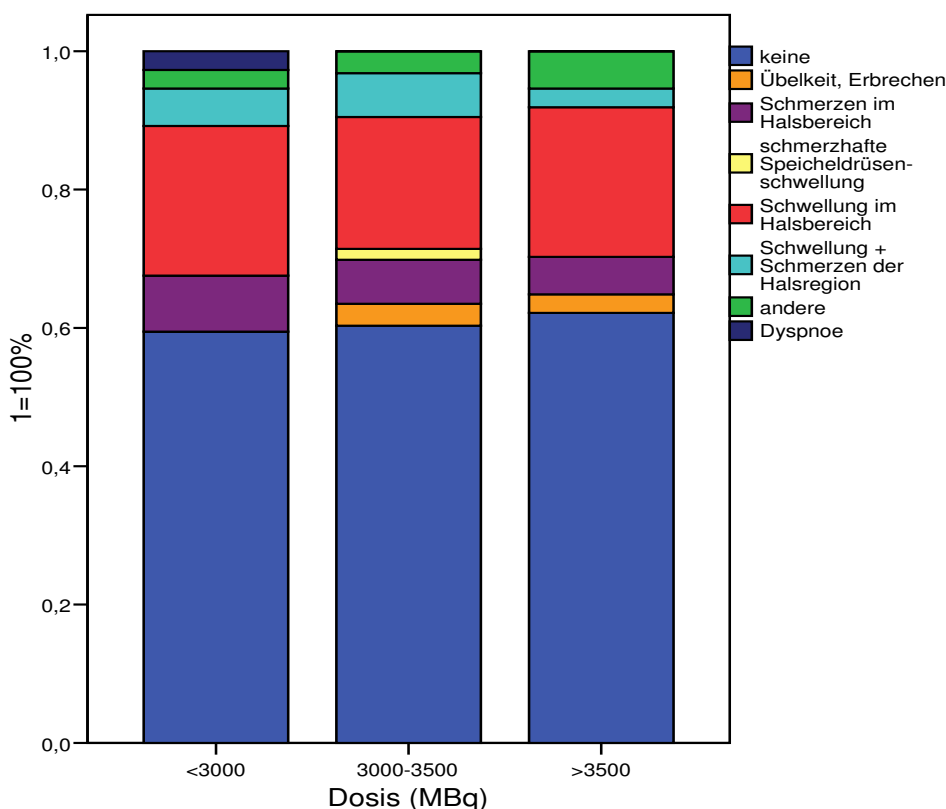


Abbildung 24 Dosis und akute Begleiterscheinungen der RJTh

5.1.2.2.3 Hormontherapie und Tumormarker

Der TSH-Wert der Patienten ein Jahr nach der letzten RJTh zeigte große Schwankungen. Die Werte reichten von 0,04 mU/l bis zu 93,63 mU/l. Die angestrebte Suppression des TSH-Wertes unter 0,1 mU/l wurde bei 87 Patienten (45,1%) erreicht. Bei 71 Patienten (36,8%) lag der TSH-Wert über 0,1 mU/l und bei 35 Patienten (18,1%) war die Angabe des TSH-Wertes nicht möglich.

Ein TSH-Wert über 0,1 mU/l zeigte im weiteren Krankheitsverlauf keine signifikante Erhöhung der Rezidivquote.

Die zur vollständigen Suppression des TSH erforderlichen Dosen von L-Thyroxin lagen zwischen 75 und 300 µg/Tag. Der Mittelwert lag bei 160,5 µg/Tag. Einen Überblick über die Höhe der täglichen L-Thyroxindosis der Patienten gibt Abbildung 25.

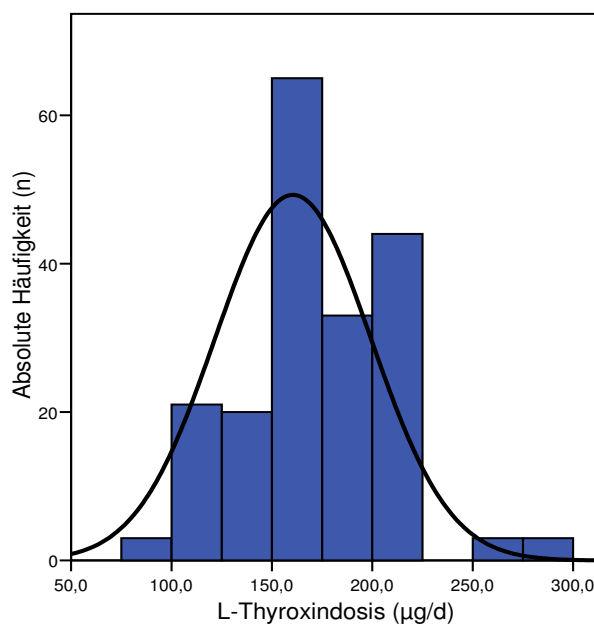


Abbildung 25 Höhe der täglichen L-Thyroxindosis

Der Tumormarker Thyreoglobulin (TG) wurde vor der ersten RJTh und im Verlauf der Nachsorge erfasst.

Die TG-Werte vor der ersten RJTh lagen zwischen 0 und 20966 ng/ml. Der Median ergab einen TG-Wert von 18,45 ng/ml. Nach erfolgter RJTh zeigte sich ein TG-Bereich zwischen 0 und 169440 ng/ml. Der Median lag jedoch bei 0,5 ng/ml (Abbildung 26).

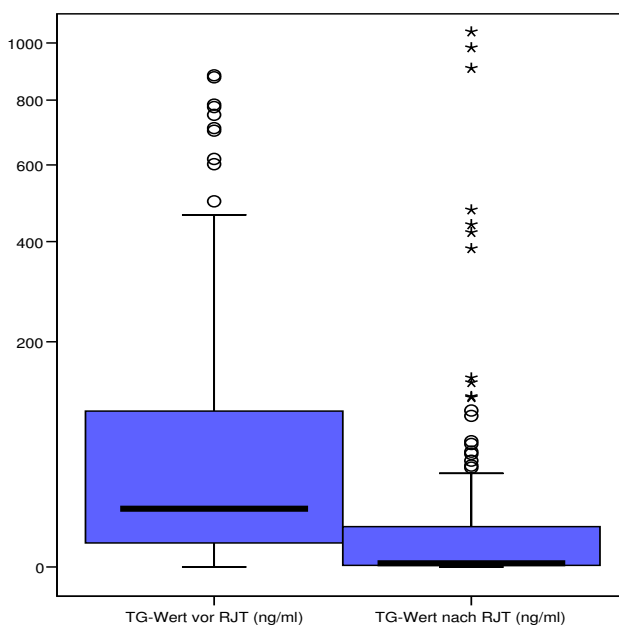


Abbildung 26 Vergleich von TG-Wert vor und nach RJTh

Zusammenfassend zeigte sich, dass nach erfolgter RJTh bei 121 Patienten (62,7%) die Werte unter und bei 54 Patienten (28%) über dem prognostisch wichtigen TG-Grenzwert von 2 ng/ml lagen. Bei 13,7 % der Patienten mit einem TG-Wert nach RJTh unter 2 ng/ml und 68,5% der Patienten mit einem TG-Wert über 2 ng/ml waren Fernmetastasen vorhanden (Abbildung 27). Der Zusammenhang zwischen einem TG-Wert über 2 ng/ml und dem Auftreten von Fernmetastasen ist höchst signifikant ($p < 0,001$).

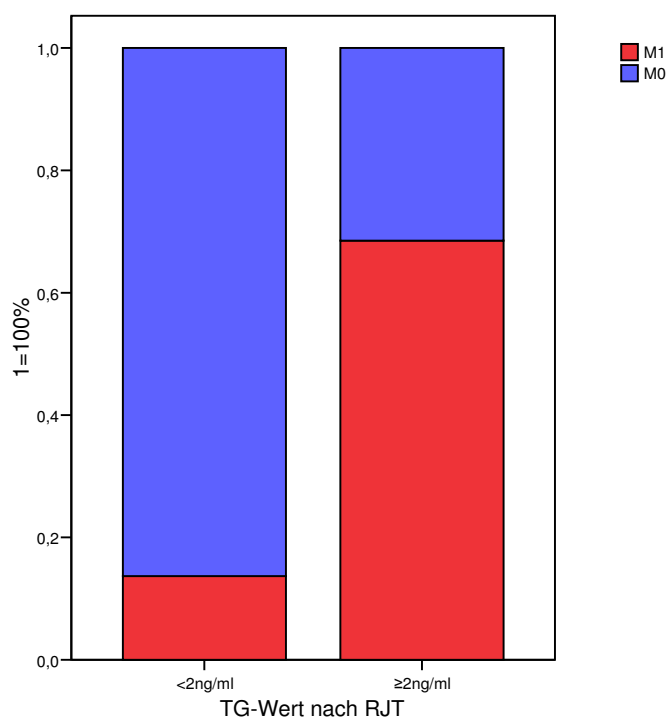


Abbildung 27 Vergleich von TG-Wert nach RJTh und Fernmetastasierung

Bei 39 Patienten (20,2%) stiegen die TG-Werte im Verlauf der weiteren Tumornachsorge wieder an. Der höchste gemessene TG-Wert lag bei 108230 ng/ml.

Patienten mit einem TSH-Wert $\leq 0,1$ mU/l ein Jahr nach RJTh zeigten im weiteren Verlauf in 21,8% und Patienten mit einem TSH-Wert $\geq 0,1$ mU/l in 28,2% einen TG-Anstieg. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,359$).

5.1.2.3 Perkutane Strahlentherapie

5.1.2.3.1 Allgemeine Daten

Eine perkutane Strahlentherapie wurde bei 91 Patienten (47,2%) durchgeführt. Davon entfielen 48 Patienten (36,1% der pT3-Patienten) auf das Tumorstadium pT3 und 43 Patienten (71,7% der pT4-Patienten) auf das Tumorstadium pT4.

Die Betrachtung der Schilddrüsentumoren hinsichtlich ihrer Histologie ergab bei 46% der papillären, bei 42,1% der follikulären, bei 83,3% der anaplastischen und bei 100% der medullären Karzinome eine durchgeführte perkutane Strahlentherapie (Abbildung 28).

Im Stadium N0 wurden 37,5% der Patienten und im Stadium N1 72,5% der Patienten perkutan nachbestrahlt (Abbildung 29).

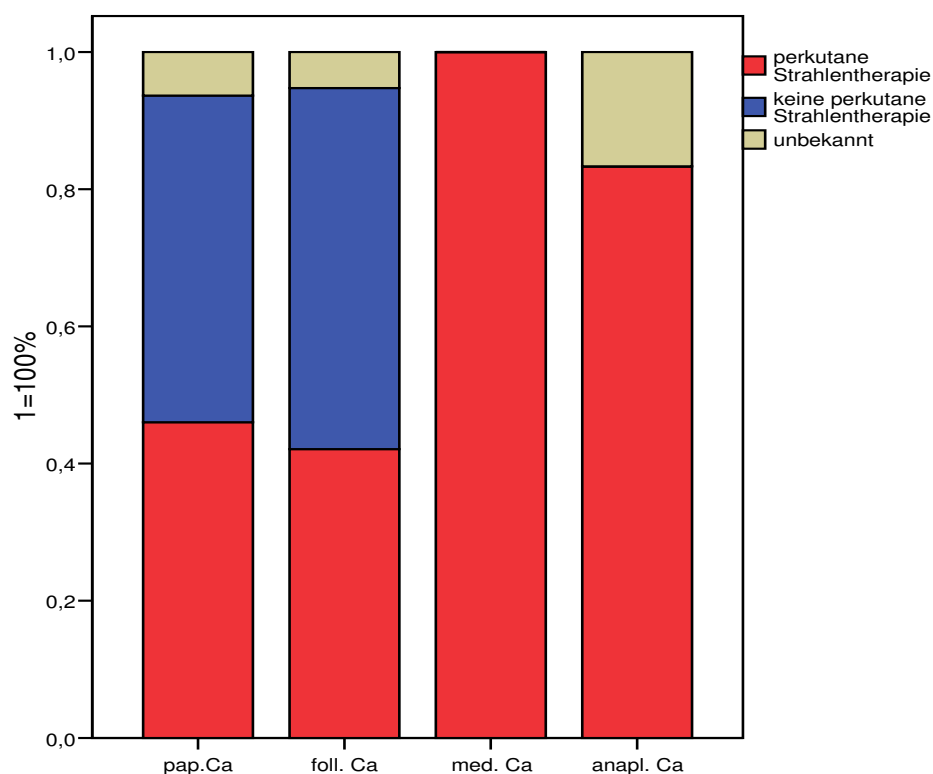


Abbildung 28 Histologie und perkutane Strahlentherapie

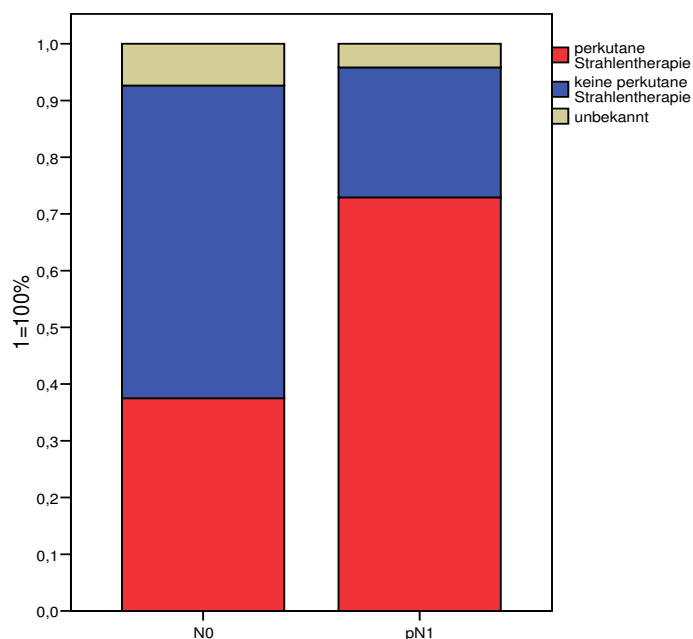


Abbildung 29 Lymphknotenstatus und perkutane Strahlentherapie

Das Zielvolumen der perkutanen Bestrahlung umfasste in der Mehrzahl der Fälle (49,5%) das Schilddrüsenbett und das Lymphabflussgebiet, bei 31,8% der Patienten mit zusätzlicher Einbeziehung des Mediastinums. In 2 Fällen (2,2%) wurde nur das Schilddrüsenbett bestrahlt. Einen Überblick über die Verteilung der Zielvolumina gibt Abbildung 30.

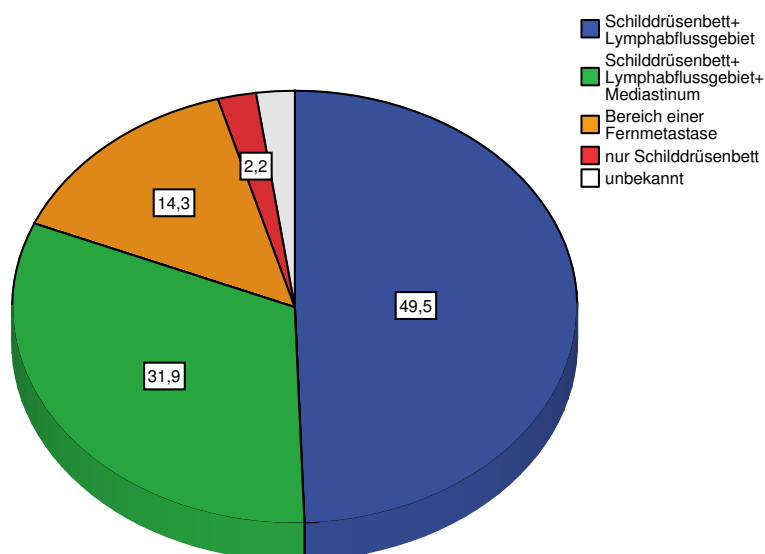


Abbildung 30 Zielvolumen der Bestrahlung (%)

5.1.2.3.2 Strahlenqualität, Dosis

Von den 91 perkutan bestrahlten Patienten erhielten 72 Patienten (79,1%) eine Therapie mit Photonen, 8 Patienten (8,8%) mit Elektronen und 4 Patienten (4,4%) mit Photonen und Elektronen. Bei 7 Patienten (7,7%) war die Angabe der Strahlenart nicht möglich.

Die mittlere Gesamtdosis lag bei 51,7 Gy. Das Spektrum der Gesamtdosis reichte von minimal 13 Gy bis maximal 85 Gy. Bei einem Teil der Patienten setzt sich die Gesamtdosis aus der täglich verabreichten Strahlungsmenge und einer abschließenden Aufsättigungsdosis (Boost) zusammen. Die täglichen Fraktionierungsdosen lagen überwiegend bei 1,8 oder 2 Gy. Bei 18,7% der bestrahlten Patienten wurde eine Aufsättigung durchgeführt. Die Aufsättigungsdosis lag zwischen 9 und 24 Gy. Am häufigsten fand eine Aufsättigung mit 14 Gy auf 60 Gy Gesamtdosis statt.

5.1.2.3.3 Therapiebedingte Folgen

Akute therapiebedingte Folgen der perkutanen Bestrahlung waren im Wesentlichen eine Mukositis sowie ein Hauterythem bzw. eine Dermatitis im Kopf- und Halsbereich. Einen Überblick gibt Abbildung 31.

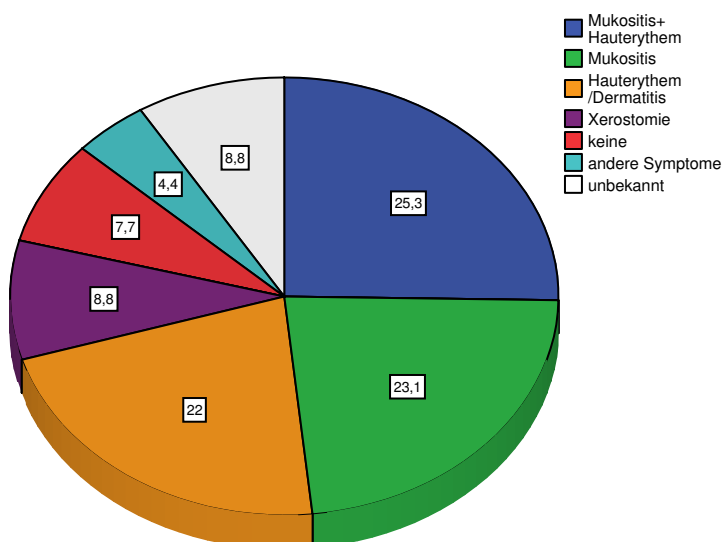


Abbildung 31 Akute Begleiterscheinungen der perkutanen Bestrahlung (%)

5.1.2.4 Chemotherapie

Eine Chemotherapie wurde lediglich bei 4 Patienten (2,1%) durchgeführt. Alle 4 Patienten wiesen Fernmetastasen auf. In Tabelle 10 ist der Krankheitsverlauf dieser Patienten dargestellt.

Tabelle 10 Krankheitsverlauf der Patienten mit Chemotherapie

Pat.	Tumordetails	Chemotherapie	Nebenwirkung	Weitere Therapien	Tumorstatus
1	pT4pN1M1G3 follikuläres SD-Ca mit Rezidiv in regionären Lymphknoten	durchgeführt, aber keine näheren Angaben möglich	unbekannt	totale Thyreoidektomie+ Neck dissection, 3 Radiojodtherapien, perkutane Bestrahlung mit 38 Gy im Bereich einer Fernmetastase	Progress der Erkrankung
2	pT4N0 M1G4 anaplastisches SD-Ca mit Lokalrezidiv	Doxorubicin	Abbruch der Chemotherapie wegen pulmonaler Insuff.	totale Thyreoidektomie+ Neck dissection, 1 Radiojodtherapie, perkutane Bestrahlung von Schilddrüsenbett und Lymphabflussgebiet mit 50,4 Gy	Tod infolge der Tumor- erkrankung
3	pT3pN1M1G3 Histologie unbekannt	Cisplatin, Etoposid, Adriamycin	keine	totale Thyreoidektomie, 1 Radiojodtherapie, perkutane Bestrahlung von Schilddrüsenbett, Lymphabflussgebiet und Mediastinum mit 30 Gy	Progress der Erkrankung
4	pT3N0M1 follikuläres SD-Ca	Adriamycin	Herzmuskel- schädigung	Hemithyreoidektomie, 1 Radiojodtherapie, perkutane Bestrahlung von Schilddrüsenbett und Lymphabflussgebiet mit 60 Gy	Progress der Erkrankung

5.1.3 Verlaufsdaten

5.1.3.1 Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit umfasst den Zeitraum vom Beginn der ersten RJTh bis zum Zeitpunkt des letzten Befundes bzw. des Todes. Eine zum Teil relativ kurze Nachbeobachtungszeit resultierte meist aufgrund der Durchführung der weiteren Tumornachsorge in einer anderen Klinik.

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 5 Jahren und 4 Monaten, die längste Nachbeobachtungszeit umfasste einen Zeitraum von 14 Jahren und einem Monat (Abbildung 32).

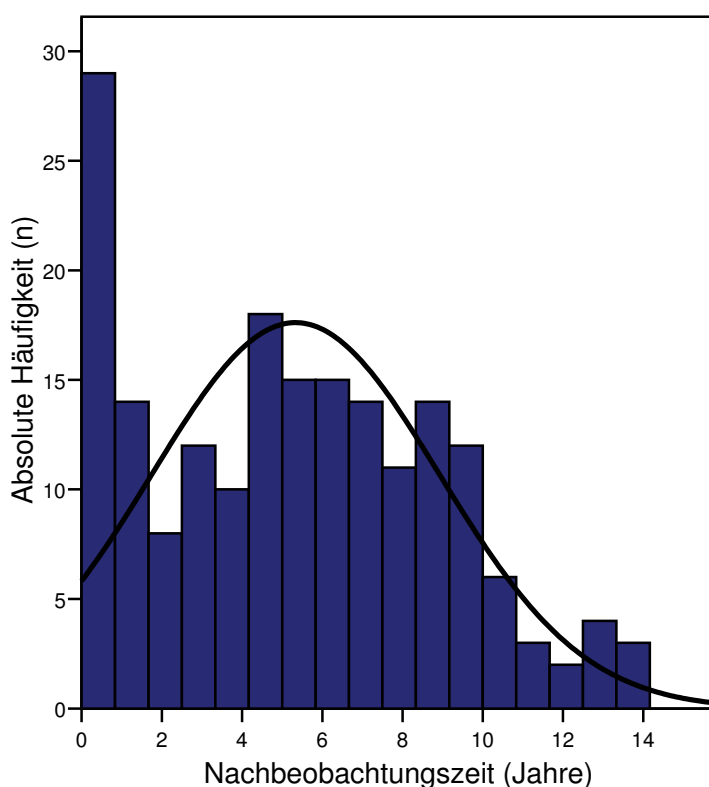


Abbildung 32 Nachbeobachtungszeit

5.1.3.2 Vitalzustand und Tumorstatus

Zum Zeitpunkt des letzten Befundes waren 155 Patienten am Leben, 35 am Tumorleiden und 2 tumorunabhängig verstorben. Bei einem Patienten war die Angabe des Vitalzustandes nicht möglich. Die Überlebensanalyse aller Patienten nach Kaplan-Meier ergibt eine tumorbezogene 5-Jahres-Überlebensrate von 84,8% sowie eine 8-Jahres-Überlebensrate von 75%. Das tumorbezogene Überleben des gesamten Patientenkollektivs ist in Abbildung 33 dargestellt.

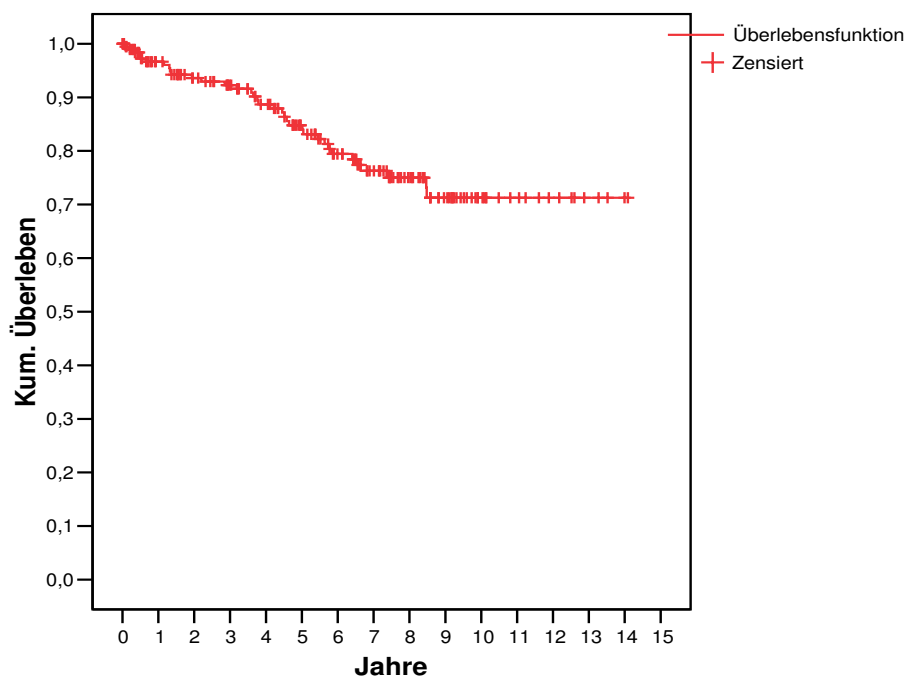


Abbildung 33 Tumorbezogenes Überleben des gesamten Patientenkollektivs

Die mittlere Überlebenszeit der am Tumorleiden verstorbenen Patienten betrug 45,1 Monate. Alle Patienten, deren Todesursache das Tumorleiden bildete, waren innerhalb von 102 Monaten verstorben. Abbildung 34 gibt eine Übersicht über den zeitlichen Verlauf der im Nachbeobachtungszeitraum verstorbenen Patienten.

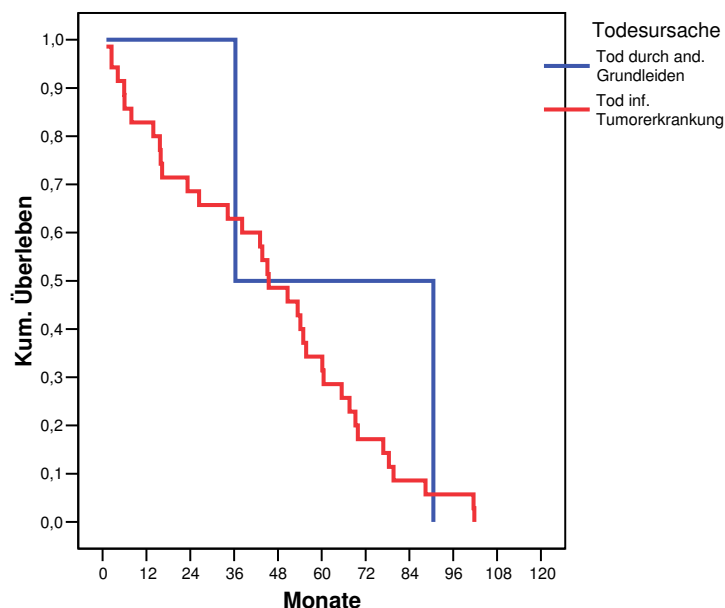


Abbildung 34 Überlebenszeit der verstorbenen Patienten nach Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt des letzten Befundes waren 111 Patienten tumorfrei (57,5% aller Patienten, davon 70 Patienten (63%) mit kompletter Remission, d. h. > 5 Jahre tumorfrei), 5 Patienten (2,6%) in partieller Remission, 10 Patienten (5,2%) stabil erkrankt, 31 Patienten (16,1%) in Progredienz der Tumorerkrankung und 35 Patienten (18,1%) infolge der Tumorerkrankung verstorben. Bei einem Patienten konnten keine Angaben zum Tumorstatus gemacht werden. Tabelle 11 zeigt die Verteilung von Histologie und Tumorstatus.

Tabelle 11 Histologie und Tumorstatus (absolute Häufigkeit)

		Histologische Klassifikation				
		pap. Ca	foll. Ca	med. Ca	anapl. Ca	gesamt
Tumorstatus	bis letzter Befund tumorfrei	14	23	1	2	41
	komplette Remission	25	44	0	0	70
	partielle Remission	3	2	0	0	5
	stabile Erkrankung	3	6	1	0	10
	Progress der Erkrankung	5	20	3	1	31
	Tod infolge Tumorerkrankung	13	19	1	2	35
	unbekannt	0	0	0	1	1

5.1.3.3 Rezidive

Die Ausbildung eines lokoregionären Rezidivs konnte bei 30 Patienten beobachtet werden, wogegen 158 Patienten bis zum letzten Befund rezidivfrei waren. Die Rate der rezidivfreien Patienten 2, 5, 7 und 10 Jahre nach der Primär-Operation betrug 91,8%, 85,2%, 83,1% und 81,3% (Abbildung 35). 84 Patienten ohne Rezidiv wurden über mehr als 5 Jahre nachbeobachtet (53,2% der rezidivfreien Patienten). Bei 5 Patienten waren keine Angaben zum Auftreten von Rezidiven möglich.

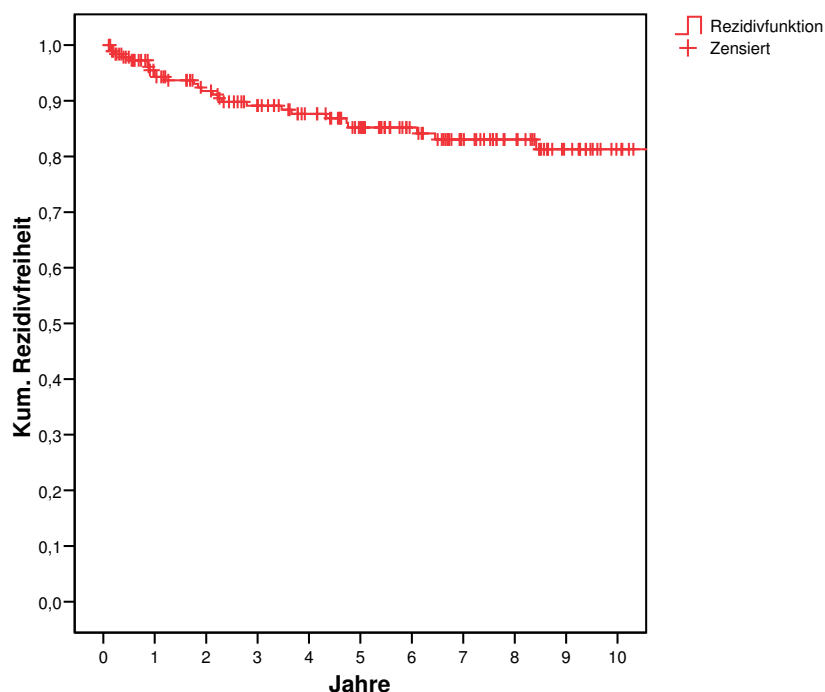


Abbildung 35 Auftreten von lokoregionären Rezidiven (gesamtes Patientenkollektiv)

Bei 13 Patienten (43,3% der Pat. mit Rezidiv) trat das Rezidiv vor und bei 17 Patienten (56,7% der Pat mit Rezidiv) nach der ersten RJTh auf. Dieser Umstand ist dem teilweise beträchtlichen zeitlichen Abstand zwischen Primäroperation und RJTh geschuldet (im Maximum 22,2 Jahre).

Die Betrachtung der Lokalisation der Rezidive ergab in 19 Fällen ein Lokalrezidiv in der Schilddrüsenregion (63,3% der Rezidive) und in 9 Fällen ein Rezidiv in regionären Lymphknoten (30% der Rezidive). In 2 Fällen war eine Angabe der Lokalisation nicht

möglich. Der zeitliche Verlauf bis zum Auftreten von Rezidiven nach der Primäroperation ist in Abbildung 36 dargestellt.

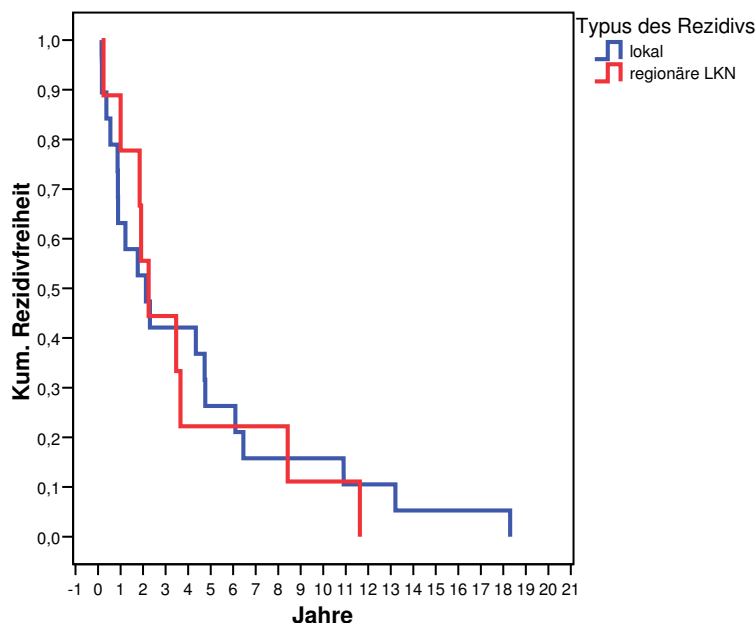


Abbildung 36 Rezidivfreie Zeit nach Primäroperation

Hinsichtlich der Histologie der Tumoren entwickelten 11 Patienten mit papillärem (17,5% der pap. Schilddrüsenkarzinome), 14 mit follikulärem (12,3% der foll. Schilddrüsenkarzinome), 2 mit medullärem (33,3% der med. Schilddrüsenkarzinome) und 1 Patient mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom (16,7% der anapl. Schilddrüsenkarzinome) ein Rezidiv (Tabelle 12). Statistisch besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Histologie und dem Auftreten von Rezidiven ($p = 0,452$).

Tabelle 12 Histologie und Rezidiv (absolute Häufigkeit)

		Rezidiv					Gesamt
		kein Rezidiv	lokal	regionäre LKN	Lokalisation unbekannt	unbekannt ob Rezidiv	
Histologie	pap.Ca	50	6	5	0	2	63
	foll. Ca	98	9	3	2	2	114
	med. Ca	4	1	1	0	0	6
	anapl. Ca	4	1	0	0	1	6
	unbek.	2	2	0	0	0	4
Gesamt		158	19	9	2	5	193

Zur operativen Therapie der Rezidive wurde bei 5 Patienten (16,7% der Rezidive) eine Thyreoidektomie mit oder ohne Lymphknotendissektion, bei weiteren 5 Patienten (16,7% der Rezidive) eine lokale Exzision und bei 3 Patienten (10% der Rezidive) eine partielle Resektion eines Schilddrüsenlappens durchgeführt. Bei 5 Patienten (16,7% der Rezidive) konnten keine Angaben zur operativen Rezidivtherapie gemacht werden.

Radiologisch wurden Rezidive bei 10 Patienten (33,3% der Rezidive) mit einer RJTh, bei 7 Patienten (23,3% der Rezidive) mit einer perkutaner Bestrahlung und bei 3 Patienten (10% der Rezidive) mit einer Kombination aus RJTh und perkutaner Bestrahlung therapiert. Bei 2 Patienten (6,7% der Rezidive) konnten keine Angaben zur radiologischen Rezidivtherapie gemacht werden.

Im Falle eines Rezidivs wurde lediglich bei 2 Patienten (6,7% der Rezidive) eine Chemotherapie durchgeführt. Keine Chemotherapie erhielten 24 Patienten (80% der Rezidive) und bei 4 Patienten (13,3% der Rezidive) waren Angaben zu einer Chemotherapie nicht möglich. Abbildung 37 gibt einen zusammenfassenden Überblick zur Therapie der Patienten mit lokoregionärem Rezidiv.

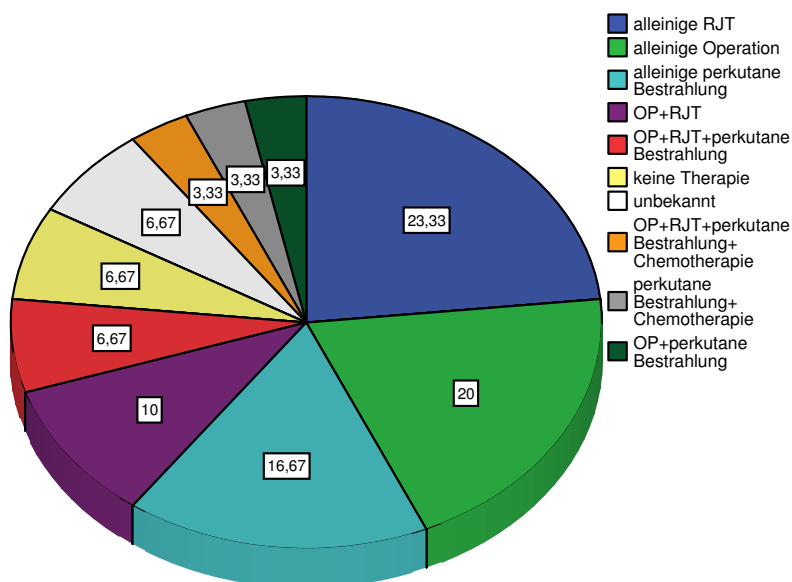


Abbildung 37 Art der Rezidivtherapie (%)

5.1.3.4 Zweitneoplasien

Eine Zweitneoplasie trat bei 6 Patienten (3,1%) auf. Es handelte sich dabei um 2 Rektumkarzinome, ein Mammakarzinom, ein Bronchialkarzinom, ein Lymphom im hinteren Mediastinum und ein Karzinom im Ductus thyreoglossus (Tabelle 13). Bei der Patientin mit Karzinom im Ductus thyreoglossus handelte es sich um eine synchrone (bis 6 Monate nach Diagnose des Ersttumors) und bei den restlichen 5 Patienten um eine metachrone (> 6 Monate nach Diagnose des Ersttumors) Zweitneoplasie. Von den 187 Patienten ohne Hinweis auf eine Zweitneoplasie wurden 52,4% mehr als 5 Jahre, 34,8% mehr als 7 Jahre und 9,6% mehr als 10 Jahre nachbeobachtet.

Tabelle 13 Zweitneoplasie

	Zweitneopl.	Latenz nach RJTh	Anz. der RJTh	¹³¹I-Dosis (kum.)	perkut. Bestr.	Vitalzustand/ Nachbeobachtungszeit bzw. Überlebenszeit
Pat. 1, 77J, weibl.	Mamma-karzinom	unbekannt max. 6,4 Jahre	1	3363 MBq	50,4 Gy	lebend, 6,4 Jahre
Pat. 2, 80J, weibl.	Rektum-karzinom	8 Jahre	1	3396 MBq	keine	lebend, 8,8 Jahre
Pat. 3, 72J, weibl.	Rektum-karzinom	10 Monate	1	3692 MBq	keine	lebend, 1,5 Jahre
Pat. 4, 44J, männl.	Bronchial-karzinom	2,8 Jahre	1	2890 MBq	keine	verstorben, 3,8 Jahre
Pat. 5, 56J, weibl.	Karzinom im Ductus thyreogloss.	vor erster RJTh	5	22772 MBq	50,4 Gy	verstorben, 5,6 Jahre
Pat. 6, 60J, männl.	Lymphom im hinteren Mediastinum	1,1 Jahre	1	3524 MBq	66 Gy	verstorben, 1,4 Jahre

5.2 Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf den Krankheitsverlauf

5.2.1 Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf das Überleben

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier hinsichtlich der Histologie der Tumoren wurde aufgrund der geringen Fallzahlen (jeweils 6 Patienten) bei den medullären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen nur für follikuläre und papilläre Schilddrüsenkarzinome durchgeführt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Überlebensprognosen papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome gefunden werden ($p = 0,4450$). Für Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom zeigte sich tendenziell eine bessere Überlebensrate (5-Jahres-Überlebensrate: 89,7%, 7-Jahres-Überlebensrate: 77,9%) gegenüber Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom (5-Jahres-Überlebensrate: 79,4%, 7-Jahres-Überlebensrate: 76,7%) (Abbildung 38).

Von den Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom waren zum Studienende 5 am Leben und einer am Tumor verstorben, von den Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom waren 4 am Leben und 2 am Tumor verstorben.

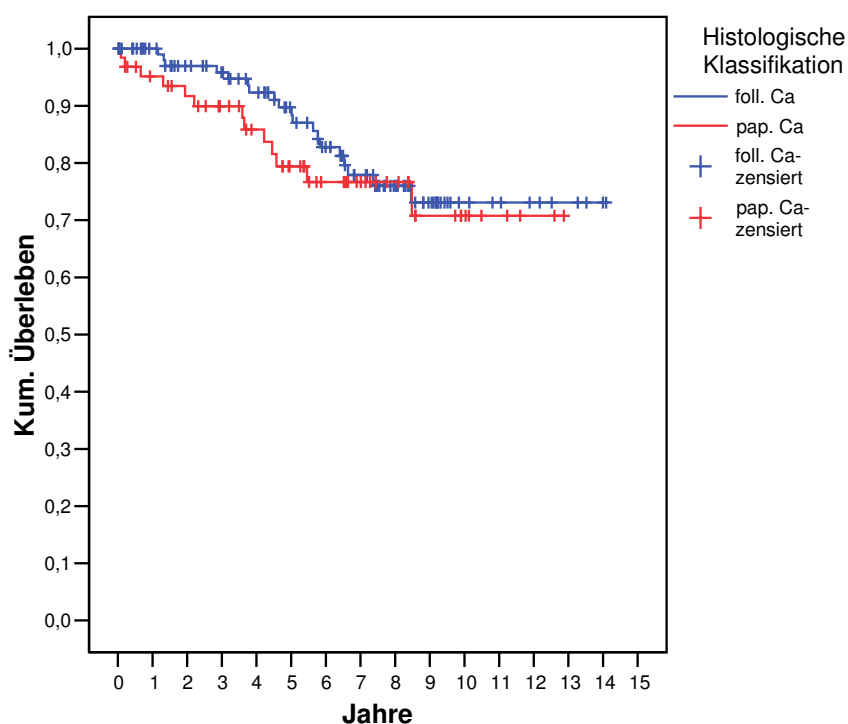


Abbildung 38 Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit von der Histologie

Das tumorbezogene Überleben in Abhängigkeit vom T-Status wies einen höchst signifikanten Unterschied auf ($p = 0,0001$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 89,3% für pT3- und 74% für pT4-Tumoren (Grenzen des $(1-\alpha)$ -Konfidenzintervalls der 5-Jahres-Überlebensraten-Differenz = $CI_{5 \text{ Jahre}} = (0,06, 0,37)$, $\alpha = 0,05$). Die 7-Jahres-Überlebensrate betrug 86,5% für pT3- und 49,8% für pT4-Tumoren ($CI_{7 \text{ Jahre}} = (0,18, 0,57)$) (Abbildung 39).

In der Cox-Regressions-Analyse zeigte sich, dass Patienten mit einem pT4-Tumor ein 3,5fach höheres Risiko gegenüber Patienten mit einem pT3-Tumor aufwiesen, an ihrem Tumor zu versterben ($p < 0,001$).

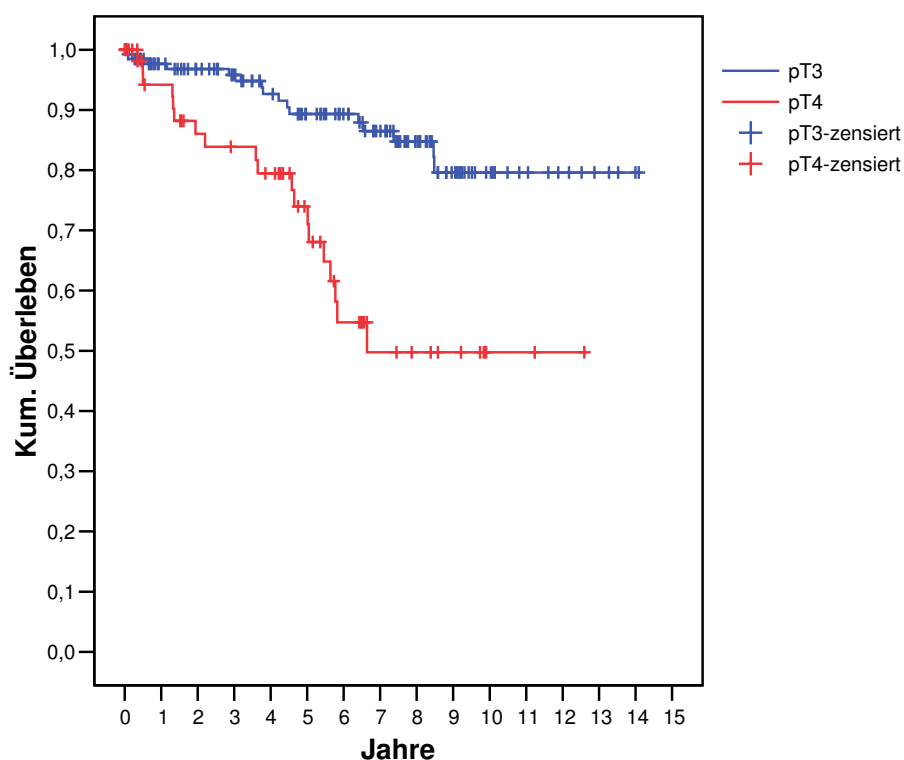


Abbildung 39 Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium

Aus der statistischen Auswertung ergab sich ein höchst signifikanter Einfluss des Lymphknotenstatus auf das tumorbezogene Überleben ($p = 0,0001$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 92,6% für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen und 65,5% für Patienten mit Lymphknotenmetastasen (Grenzen des $(1-\alpha)$ -Konfidenzintervalls der 5-Jahres-Überlebensraten-Differenz = $CI_{5 \text{ Jahre}} = (0,03, 0,51)$, $\alpha = 0,05$). Die 8-Jahres-Überlebensrate betrug 83,1% für Patienten ohne und 57,4% für Patienten mit Lymphknotenmetastasen ($CI_{8 \text{ Jahre}} = (0,03, 0,49)$) (Abbildung 40).

In der Cox-Regressions-Analyse zeigte sich, dass Patienten mit Lymphknotenmetastasen ein 3,7fach höheres Risiko gegenüber Patienten ohne Lymphknotenmetastasen aufwiesen, an ihrem Tumor zu versterben ($p < 0,001$).

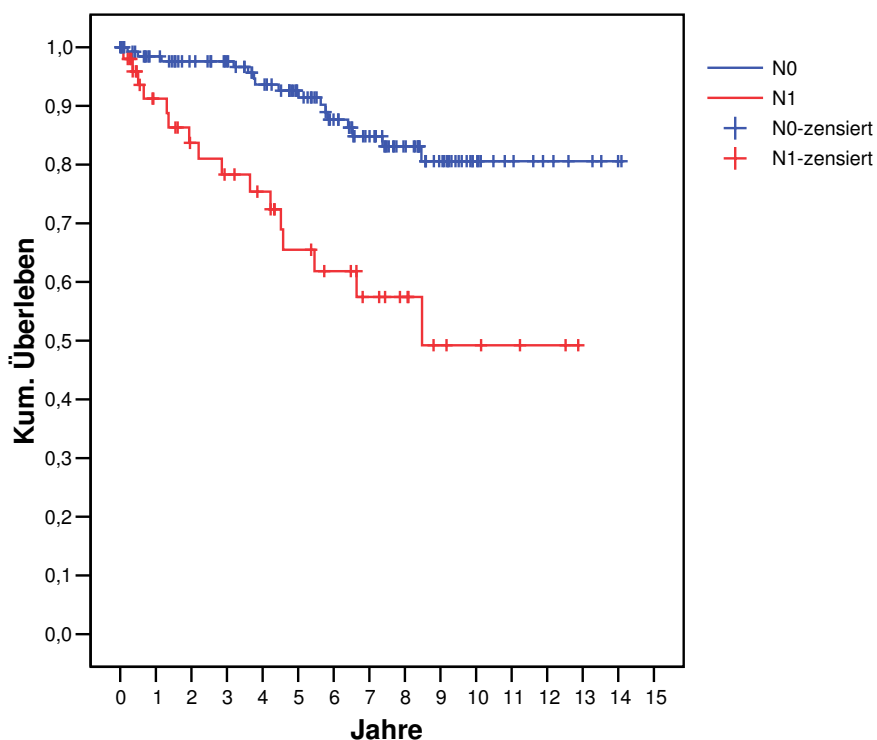


Abbildung 40 Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom N-Status

Betrachtet man das tumorbezogene Überleben hinsichtlich des Lymphknotenstatus getrennt für follikuläre und papilläre Schilddrüsenkarzinome, so zeigte sich bei den papillären Karzinomen ein höchst signifikanter ($p = 0,0007$) und bei den follikulären Karzinomen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,3061$) zwischen den Überlebenskurven (Abbildung 41 und Abbildung 42).

Die Cox-Regressions-Analyse ergab, dass Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom und Lymphknotenmetastasen ein 6,9fach höheres Risiko gegenüber Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinom ohne Lymphknotenmetastasen aufwiesen, an ihrem Tumor zu versterben ($p < 0,03$). Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom und Lymphknotenmetastasen wiesen ein 1,8fach höheres Risiko gegenüber Patienten mit gleicher Histologie ohne Lymphknotenmetastasen auf, an ihrem Tumor zu versterben (jedoch ohne statistische Signifikanz, $p = 0,313$).

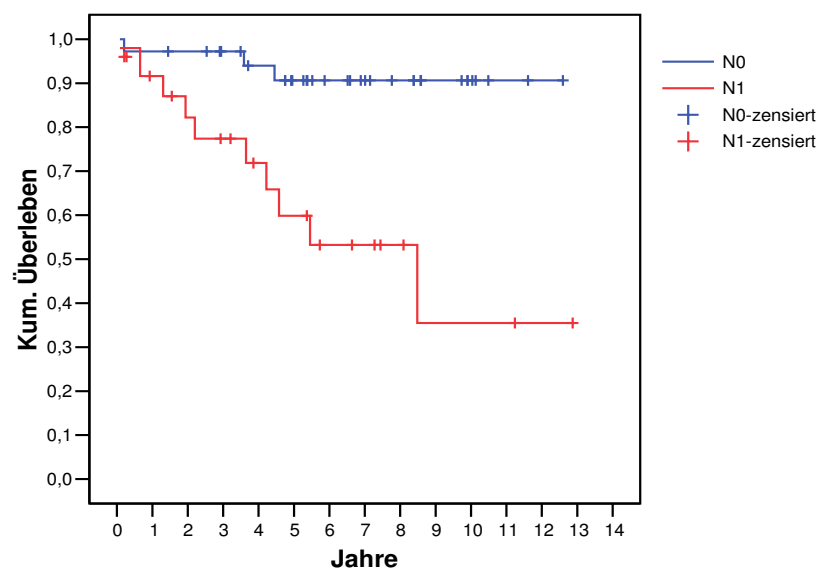


Abbildung 41 Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom N-Status (pap. SD-Ca)

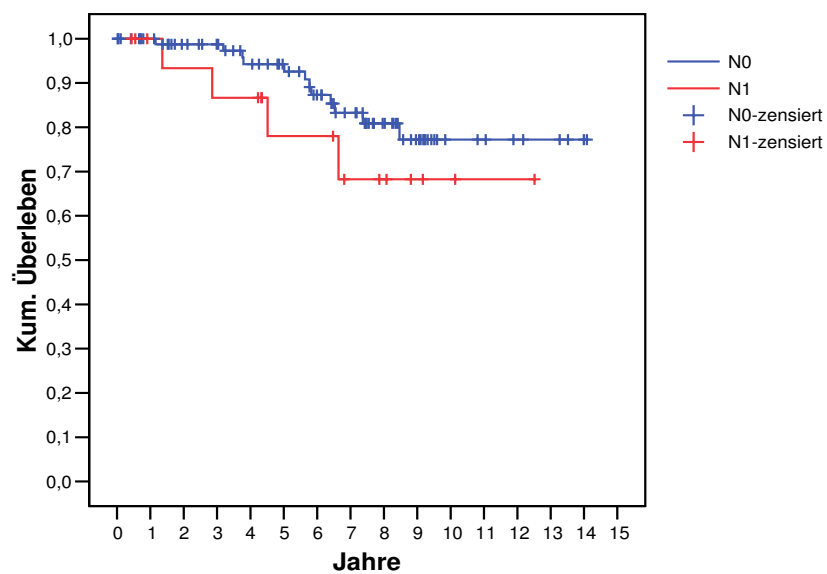


Abbildung 42 Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom N-Status (foll. SD-Ca)

Das tumorbezogene Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten von Fernmetastasen wies einen höchst signifikanten Unterschied auf ($p < 0,001$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für Patienten ohne Fernmetastasen 92,8% und für Patienten mit Fernmetastasen 69% ($CI_{5 \text{ Jahre}} = (0,01, 0,46)$). Die 7-Jahres-Überlebensrate betrug für Patienten ohne Fernmetastasen 89,8% und für Patienten mit Fernmetastasen 47,2% ($CI_{7 \text{ Jahre}} = (0,21, 0,64)$) (Abbildung 43).

Die Cox-Regressions-Analyse ergab ein 8,4fach erhöhtes Risiko für Patienten mit Fernmetastasen gegenüber Patienten ohne Fernmetastasen, an ihrem Tumorleiden zu versterben ($p < 0,001$).

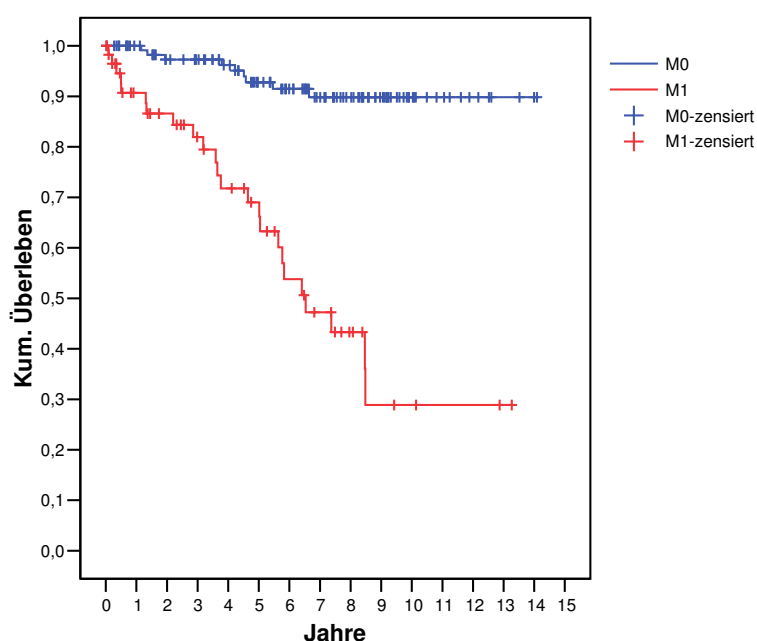


Abbildung 43 Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit von Fernmetastasen

Bei 141 Patienten (73,1%) wurde der Tumor vollständig reseziert. Dagegen konnte bei 20 Patienten (10,4%) nur eine R1- und bei 11 Patienten (5,7%) eine R2-Resektion erreicht werden. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit R2-Resektion wurde die Überlebens-Analyse nach Kaplan-Meier nur für R0- und R1-Resektionen durchgeführt. Dabei zeigte sich ein statistisch höchst signifikanter Einfluss des R-Status auf das tumorbezogene Überleben ($p < 0,001$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 92,1% bei Patienten mit R0- und 60,9% bei Patienten mit R1-Resektion ($CI_{5 \text{ Jahre}} = (0,25, 0,87)$).

Die 7-Jahres-Überlebensrate betrug 86,9% bei Patienten mit R0- und 43,5% bei Patienten mit R1-Resektion ($CI_{7 \text{ Jahre}} = (0,008, 0,88)$) (Abbildung 44).

In der Cox-Regressions-Analyse zeigte sich, dass Patienten mit R1-Resektion ein 5,5fach höheres Risiko gegenüber Patienten mit R0-Resektion aufwiesen, an ihrem Tumor zu versterben ($p < 0,001$).

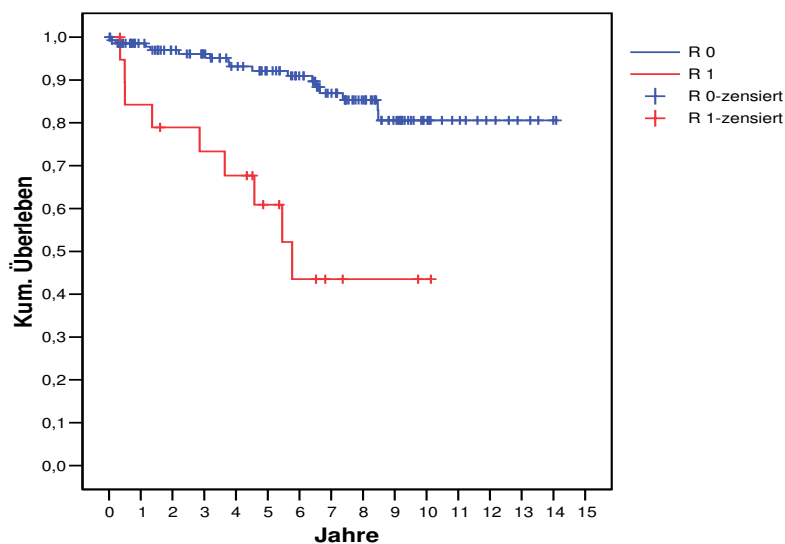


Abbildung 44 Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom R-Status

In Abbildung 45 ist das tumorbezogene Überleben in Abhängigkeit vom Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Tumors dargestellt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf das tumorbezogene Überleben ($p = 0,0365$).

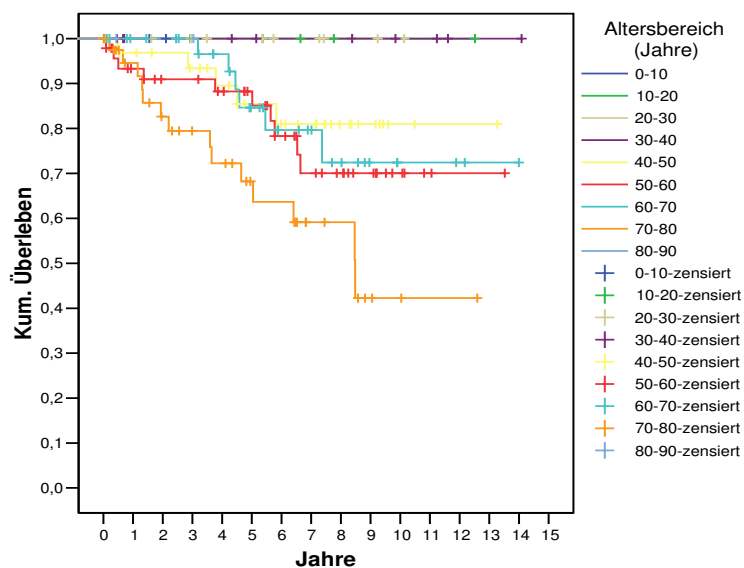


Abbildung 45 Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Die Analyse des tumorbezogenen Überlebens in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Tumoroperation und dem Beginn der RJTh ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,2687$). Es zeigte sich jedoch bei Patienten mit einer maximalen Latenz der RJTh von 6 Monaten nach erfolgter Tumoroperation tendenziell eine bessere Lebenserwartung (Abbildung 46).

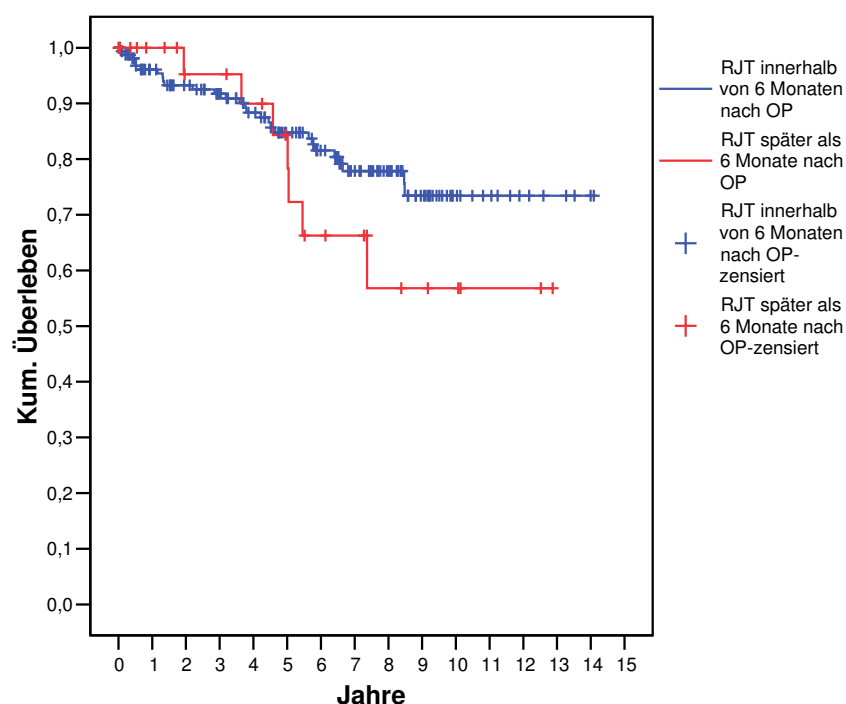


Abbildung 46 Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen der Tumoroperation und dem Beginn der Radiojodtherapie

Das tumorbezogene Überleben in Abhängigkeit vom TG-Wert nach erfolgter RJTh zeigte höchst signifikante Unterschiede ($p = 0,0001$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 88,6% bei Patienten mit einem TG-Wert unter 2 ng/ml und 80,1% bei Patienten mit einem TG-Wert über 2 ng/ml ($CI_{5 \text{ Jahre}} = (0,14, 0,31)$). Die 8-Jahres-Überlebensrate betrug ebenfalls 88,6% bei Patienten mit einem TG-Wert unter 2 ng/ml und 55% bei Patienten mit einem TG-Wert über 2 ng/ml ($CI_{8 \text{ Jahre}} = (0,13, 0,54)$) (Abbildung 47)).

Patienten mit einem TG-Wert über 2 ng/ml nach erfolgter RJTh wiesen ein 4fach erhöhtes Risiko gegenüber Patienten mit einem TG-Wert unter 2 ng/ml auf, an ihrem Tumorleiden zu versterben ($p < 0,001$).

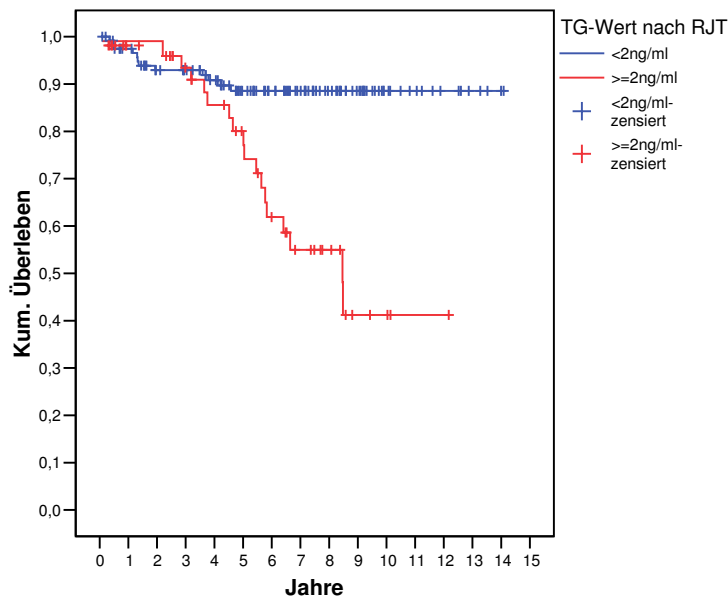


Abbildung 47 Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom TG-Wert

Ein statistisch signifikanter Einfluss des TSH-Wertes (1 Jahr nach erfolgter RJTh) unter L-Thyroxin-Substitution auf das tumorbezogene Überleben konnte nicht gefunden werden ($p = 0,4212$). Tendenziell hatten Patienten mit einem TSH-Wert unter 0,1 mU/l eine günstigere Überlebensprognose (Abbildung 48).

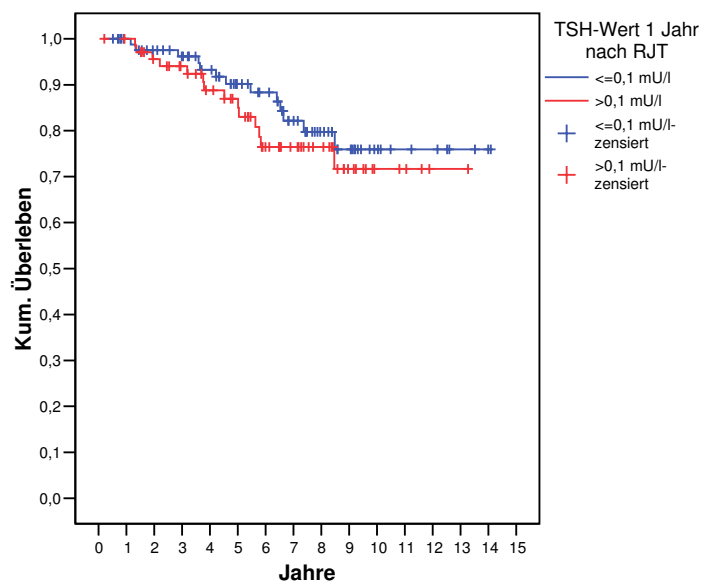


Abbildung 48 Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom TSH-Wert

Das Auftreten von Rezidiven hatte auf das tumorbezogene Überleben einen höchst signifikanten Einfluss ($p < 0,001$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 90,1% für Patienten ohne und 65,9% für Patienten mit lokoregionärem Rezidiv ($CI_{5 \text{ Jahre}} = (0,18, 0,66)$). Die 8-Jahres-Überlebensrate betrug 85,1% für Patienten ohne und 36,8% für Patienten mit lokoregionärem Rezidiv ($CI_{8 \text{ Jahre}} = (0,14, 0,82)$) (Abbildung 49).

In der Cox-Regressions-Analyse zeigte sich, dass Patienten mit Rezidiv ein 5,7fach höheres Risiko gegenüber Patienten ohne Rezidiv aufwiesen, an ihrem Tumor zu versterben ($p < 0,001$).

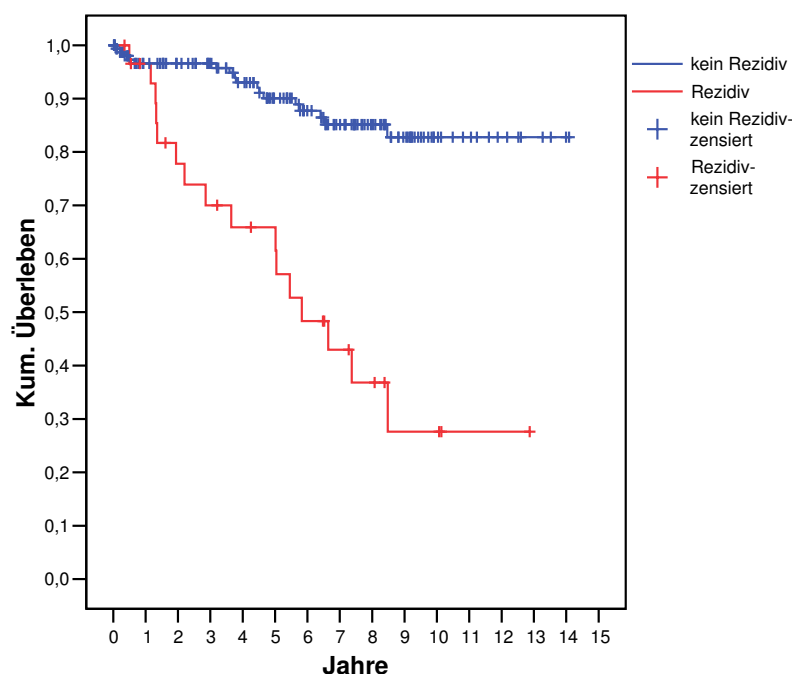


Abbildung 49 Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom Rezidiv

5.2.2 Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf die Entstehung eines Lokalrezidivs

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte einen statistisch höchst signifikanten Einfluss des T-Status auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs ($p < 0,001$) (Abbildung 50).

Auch in der Cox-Regressions-Analyse erwies sich der T-Status als höchst signifikanter Risikofaktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs ($p < 0,001$). Patienten mit einem

pT4-Tumor hatten gegenüber Patienten mit einem pT3-Tumor ein 6,1fach erhöhtes Risiko, ein Lokalrezidiv zu bekommen.

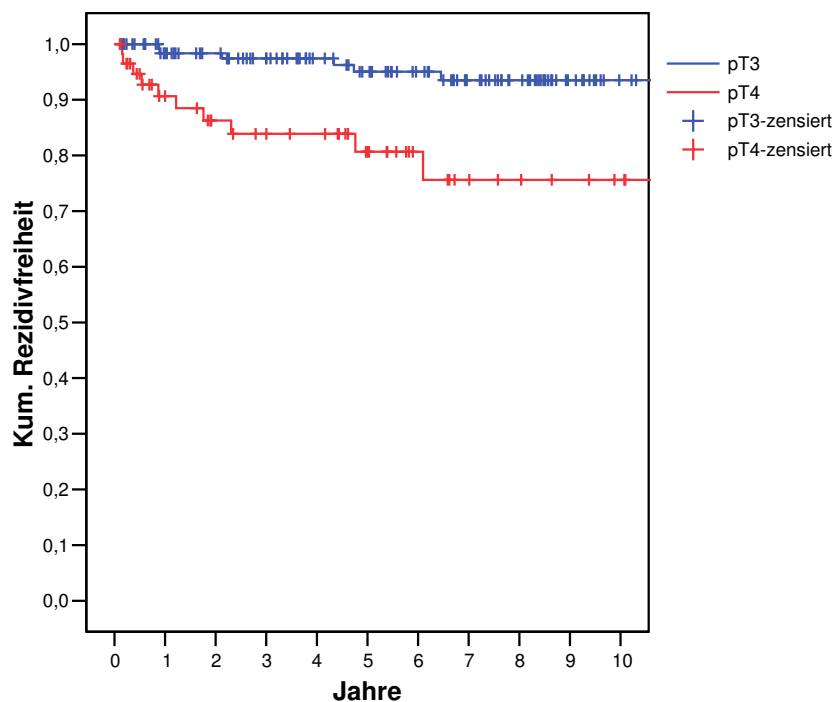


Abbildung 50 Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom pT-Stadium

Hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Histologie des Tumors wurden aufgrund der geringen Fallzahlen bei den medullären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen nur die papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome verglichen. Das Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Histologie zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,6025$) (Abbildung 51).

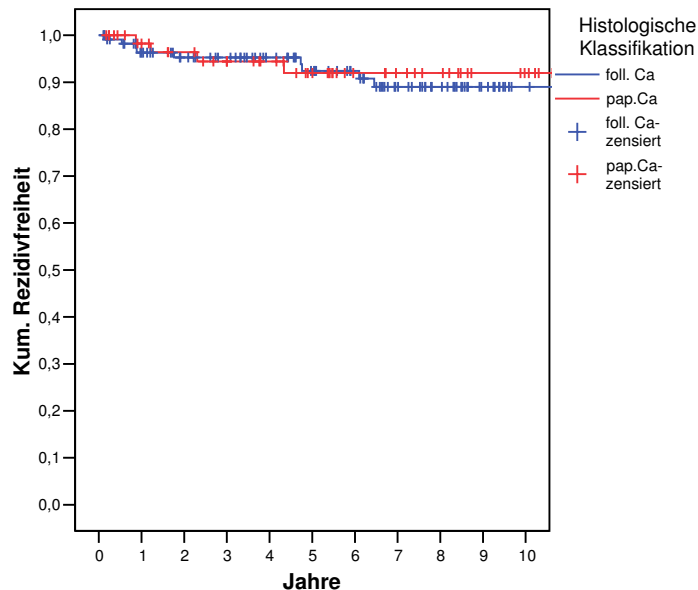


Abbildung 51 Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Histologie

Patienten entwickeln mit steigendem Alter in der Analyse nach Kaplan-Meier nicht signifikant mehr Lokalrezidive als jüngere Patienten ($p = 0,3913$). Tendenziell ist jedoch eine Zunahme der Lokalrezidive mit steigendem Alter erkennbar. Bei Patienten unter 40 Jahren trat kein Lokalrezidiv auf (Abbildung 52).

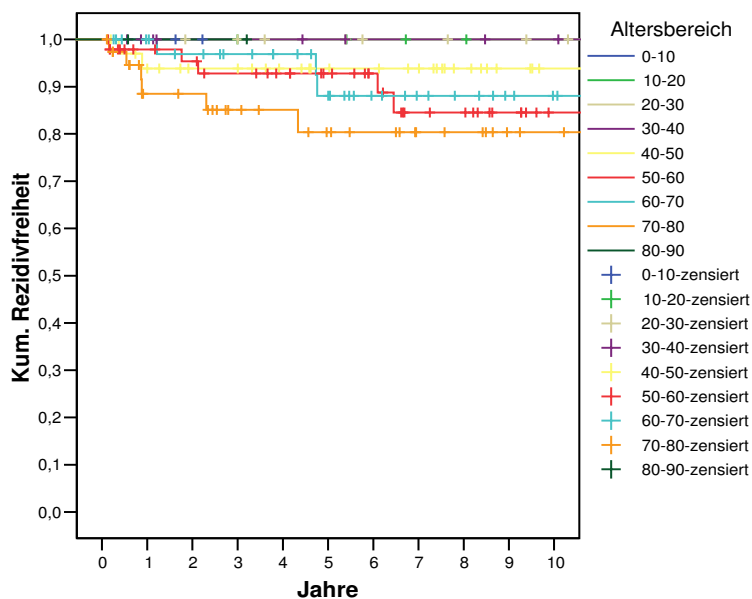


Abbildung 52 Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Alter (Jahre)

Der Resektions-Status zeigte einen statistisch höchst signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Lokalrezidiven ($p < 0,001$) (Abbildung 53). Patienten mit einer R2-Resektion wurden aufgrund der geringen Fallzahlen in der Analyse nicht mit berücksichtigt. Von den 11 Patienten mit R2-Resektion entwickelten 3 Patienten ein Lokalrezidiv.

Die Cox-Regressions-Analyse zeigte für Patienten mit R1-Resektion ein 15,2fach erhöhtes Risiko gegenüber Patienten mit R0-Resektion, ein Lokalrezidiv zu entwickeln ($p < 0,001$).

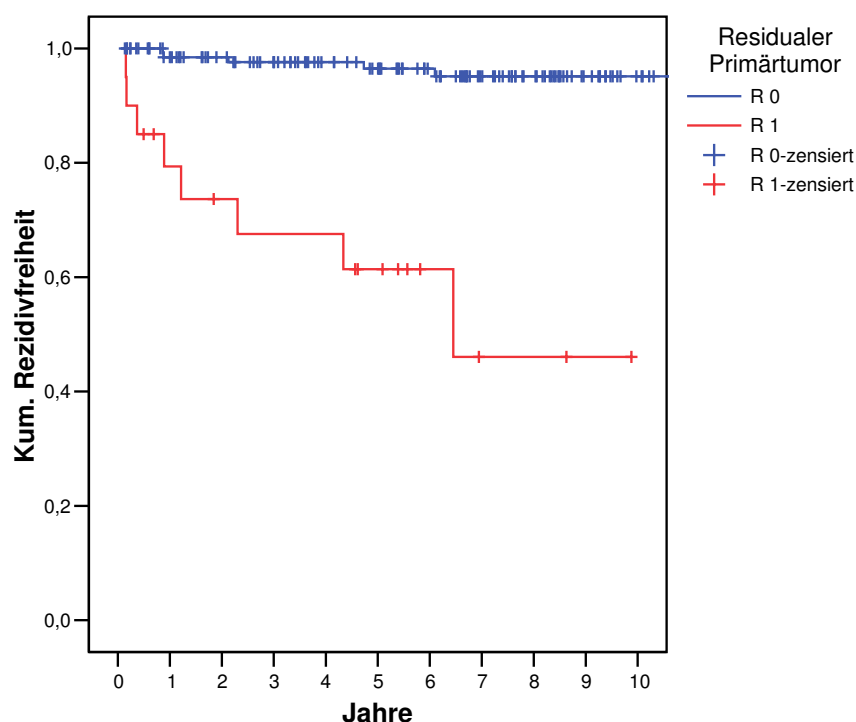


Abbildung 53 Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Resektions-Status

Patienten, bei denen die RJTh erst später als 6 Monate nach der Tumoroperation begonnen wurde, entwickelten mehr Lokalrezidive als Patienten, deren Zeitspanne zwischen Tumoroperation und RJTh weniger als 6 Monate betrug. Diese Beobachtung weist statistisch höchste Signifikanz auf ($p = 0,0003$) (Abbildung 54).

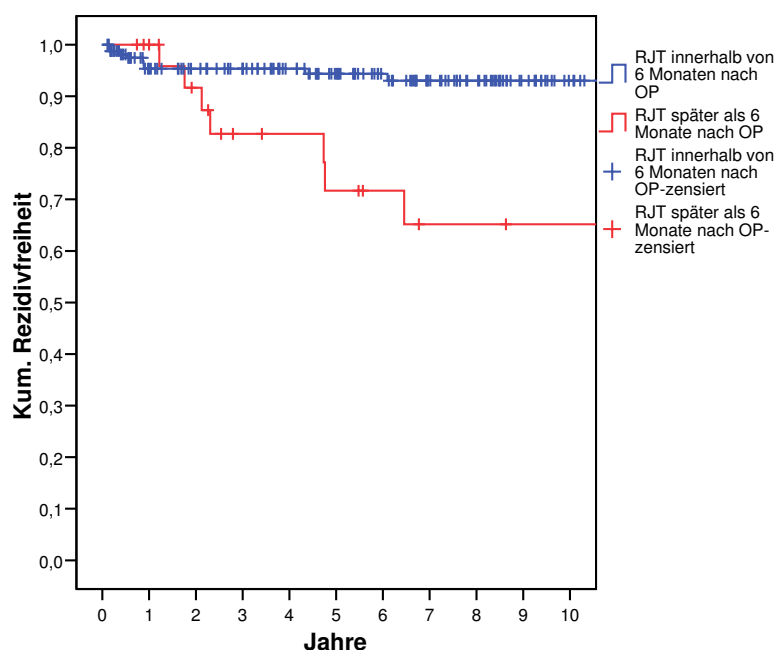


Abbildung 54 Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zwischen Tumoroperation und Radiojodtherapie

Bei Betrachtung der Lokalrezidivraten in Abhängigkeit vom TG-Wert nach erfolgter ablativer RJTh zeigte sich in der Patientengruppe mit einem Wert > 2 ng/ml eine signifikant höhere Rezidivrate ($p = 0,0029$).

Aus den vorliegenden Ergebnissen ergibt sich jedoch kein Hinweis auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem TSH-Wert nach RJTh und dem Auftreten von Lokalrezidiven ($p = 0,7158$).

5.2.3 Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf die Entstehung eines Regionalrezidivs

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit einem Regionalrezidiv (9 Patienten) waren keine statistisch signifikanten Unterschiede verschiedener Faktoren, sondern lediglich Tendenzen zu beobachten.

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss des T-Status auf die Entwicklung eines Regionalrezidivs ($p = 0,1593$).

Tendenziell entwickelten Patienten mit einem pT3-Tumor weniger Regionalrezidive als Patienten mit einem pT4-Tumor (Abbildung 55).

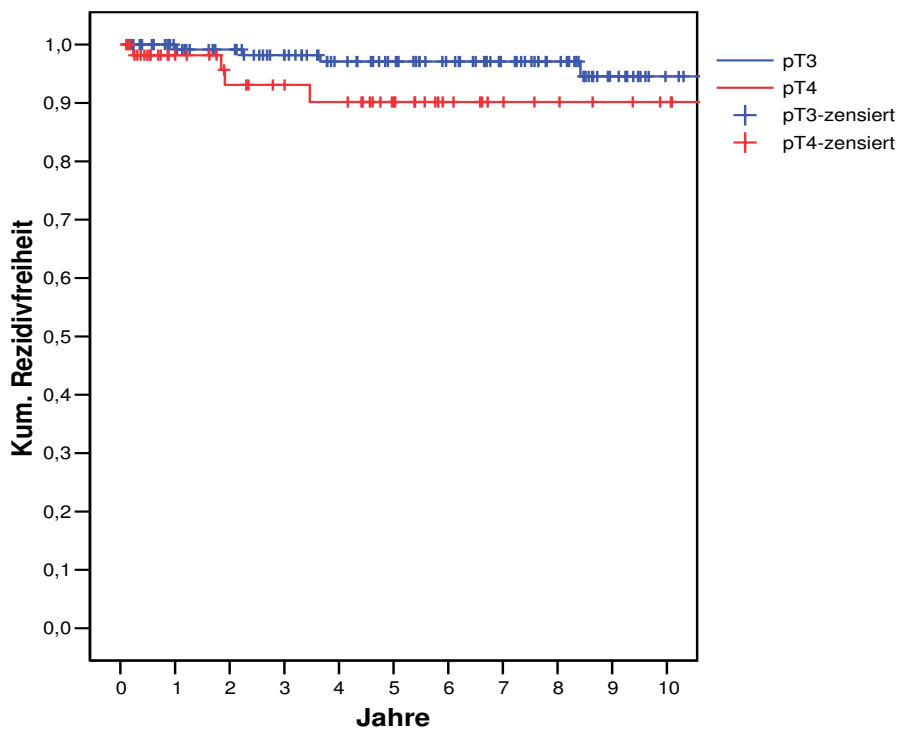


Abbildung 55 Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit vom pT-Stadium

Die Analyse der Regionalrezidivraten in Abhängigkeit von der Histologie der Tumoren (pap./foll.) ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,1211$). Tendenziell zeigte sich ein erhöhtes Vorkommen von Regionalrezidiven bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom (Abbildung 56). Insgesamt entwickelten 7,9% der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom und 2,6% der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom ein Regionalrezidiv.

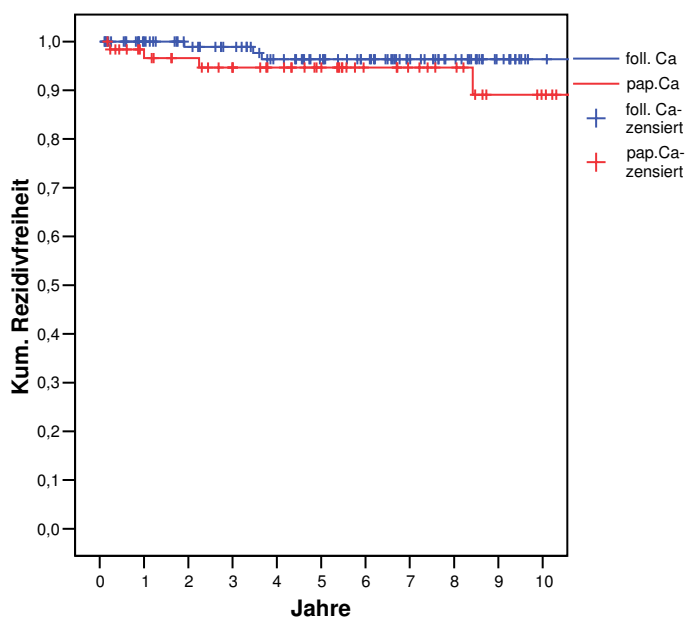


Abbildung 56 Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit von der Histologie

Die Höhe des TG-Wertes nach ablativer RJTh stellt den einzigen statistisch signifikanten Prognosefaktor für das Auftreten von Regionalrezidiven dar. So ist ein TG-Wert über 2 ng/ml mit höheren Regionalrezidivraten verbunden (Abbildung 57).

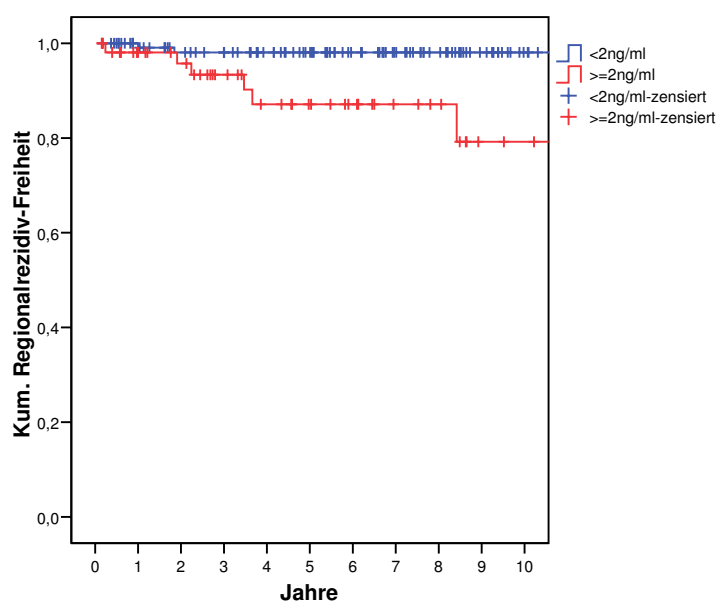


Abbildung 57 Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit vom TG-Wert

Ein Einfluss des Patientenalters auf die Entstehung von Regionalrezidiven konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,4543$).

Die vom Resektions-Status abhängige Regionalrezidivrate zeigt in den Stadien R0 bis R2 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,3688$).

Auch beim Vergleich der Regionalrezidivraten hinsichtlich der Zeitspanne zwischen Tumoroperation und RJTh ($p = 0,2194$) sowie der TSH-Werte ($p = 0,3145$) nach erfolgter RJTh wurden in der Analyse nach Kaplan-Meier keine signifikanten Unterschiede deutlich. In der Cox-Regressions-Analyse zeigten die untersuchten Faktoren ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung von Regionalrezidiven ($p = 0,904$).

6 Diskussion

6.1 Patientenkollektiv

6.1.1 Klinische und pathohistologische Daten

Das in dieser Studie untersuchte Patientengut aus dem Zeitraum von Anfang 1991 bis Ende 2000 umfasst 193 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom jeglicher histologischer Klassifikation im Tumorstadium pT3 und pT4. Das weibliche Geschlecht stellt mit 71 % den überwiegenden Anteil der Patienten dar (Verhältnis 2,4 : 1 zugunsten der Frauen). Dies entspricht auch weitestgehend der Geschlechterverteilung anderer Studien (Scheiden et al. 2006, Paterson et al. 1999).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug das Durchschnittsalter des gesamten Patientenkollektivs 56 Jahre (Frauen 56 Jahre, Männer 54 Jahre). Im Vergleich zur Literatur (Scheiden et al. 2006, Reiners et al. 2005), insbesondere der Auswertung der an der Radiologischen Klinik der FSU Jena von 1958 bis 1990 behandelten Schilddrüsenkarzinompatienten (Durchschnittsalter 47 Jahre) (Fuchs 1992), zeigt sich in unserem Patientenkollektiv ein etwas höheres Durchschnittsalter. Die Begründung dafür liegt wahrscheinlich in der in dieser Arbeit durchgeführten Selektion von Patienten mit bereits fortgeschrittenen Tumoren (pT3 und pT4), die mit einer späteren Erstdiagnose einhergehen. Im Altersbereich zwischen 20 und 30 Jahren zeigte sich eine auffällige, statistisch jedoch nicht signifikante, Häufung von männlichen Patienten mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom.

Die histologische Zusammensetzung des bearbeiteten Patientengutes mit ausschließlich fortgeschrittenen Tumoren zeigt sich stark abweichend vom allgemeinen Verteilungsmuster der Schilddrüsenkarzinome. So bildet das follikuläre Schilddrüsenkarzinom mit 59,1% vor dem papillären Schilddrüsenkarzinom mit 32,6 %, entgegengesetzt dem in der Literatur beschriebenen Verteilungsmuster (follikuläres SD-Ca 27 - 45%, papilläres SD-Ca 50 - 80%, (Reiners et al. 2005, Holzer et al. 2000)), den größten Anteil des Patientengutes. Auch im Vergleich zu der vorangegangenen Arbeit in unserer Klinik (foll. SD-Ca 39,8%, pap. SD-Ca 38,7%) zeigt sich dieser Unterschied (Fuchs 1992). Dies verdeutlicht die bessere Prognose des papillären Schilddrüsenkarzinoms, das in dem Krankengut der fortgeschrittenen Tumoren deutlich seltener anzutreffen ist. Die medullären- und anaplastischen Schilddrüsenkarzinome bilden mit jeweils 3,1% nur einen sehr geringen Anteil am Krankengut, was durch die fehlende oder geringe Radiojodspeicherung dieser Tumore zu erklären ist. Bei dieser Histologie stellt die Behandlung in Form einer RJTh die Ausnahme dar. Im Vergleich zu den

Daten von 1958 bis 1990 (Fuchs 1992) der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Jena (med. SD-Ca 7,9%, anapl. SD-Ca 11,2%) wurden im Zeitraum von 1990 bis 2000 anteilig deutlich weniger Patienten mit medullärem und anaplastischem Schilddrüsenkarzinom behandelt. Nach neuen Erkenntnissen besteht jedoch auch bei diesen Tumoren durch die Anwendung von gentechnischen Veränderungen die Möglichkeit, die Radionuklid-Aufnahmefähigkeit der Tumorzellen zu erhöhen (Cengic et al. 2005).

Anamnestisch traten bei 3 Patienten (2 Pat. mit foll. SD-Ca, 1 Pat. mit pap. SD-Ca) ein Schilddrüsenkarzinom in der näheren Verwandtschaft auf, 16 Patienten (8,3%) gaben eine Strumektomie im näheren Familienkreis ohne Angabe der zugrunde liegenden Erkrankung an. Signifikante Hinweise auf eine familiäre Häufung von differenzierten thyreoidalen Schilddrüsenkarzinomen und einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf ergaben sich in unserem Patientengut in Übereinstimmung mit der Literatur nicht (Frilling und Weber 2007, Ihre Lundgren 2006). In einer Studie zur familiären Häufung von differenzierten thyreoidalen Schilddrüsenkarzinomen (Handkiewicz-Junak et al. 2006) zeigte sich eine leichte Tendenz, jedoch keine signifikante familiäre Häufung von differenzierten thyreoidalen Schilddrüsenkarzinomen. Bei allen Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom war die Familienanamnese hinsichtlich endokriner Neoplasien unauffällig, was aber durch die geringe Fallzahl (6 Patienten) zu erklären und für die Allgemeinheit nicht repräsentativ ist.

Maligne Tumore verschiedener Histologie in der Eigenanamnese fanden sich bei 5,7% aller Patienten. Ein signifikanter Zusammenhang zu dem Auftreten von differenzierten thyreoidalen Schilddrüsenkarzinomen bestand nicht. Auffällig war, dass 5 von 6 Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom mindestens eine vorhergehende Neoplasie in der Eigenanamnese aufwiesen. Aufgrund der geringen Fallzahl ist diese Beobachtung jedoch statistisch nicht repräsentativ.

Eine Strahlenexposition im Kopf-Hals-Bereich in Form einer perkutanen Bestrahlung lag bei 4,7% der Patienten vor. Im Vergleich zur Normalbevölkerung liegt somit eine deutlich höhere Strahlenexposition des Patientenkollektivs als Risikofaktor für die Entstehung des Schilddrüsenkarzinoms vor. In der Literatur wird ein geringes Alter zum Zeitpunkt der Strahlenexposition als besonders gefährdend und die Prognose verschlechternd angesehen (Lupoli et al. 1996, Farahati et al. 2000, Pacini et al. 1997).

Anamnestisch zeigte sich präoperativ in 81,3% der Fälle eine nodöse oder diffuse Schilddrüsenvergrößerung. In der Studie von 1958 bis 1990 der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Jena wurde in 48,1% eine Schilddrüsenvergrößerung angegeben. Eine Erklärung dafür kann zum einen in der Anamneseerhebung und

Dokumentation und zum anderen in der Selektion von pT3- und pT4-Tumoren in dieser Studie liegen, die mit größerer Wahrscheinlichkeit zu einer deutlichen Schilddrüsenvergrößerung führt.

Bei der Aufarbeitung anamnestischer Daten bezüglich einer Hyperthyreose mit oder ohne funktioneller Schilddrüsenautonomie konnte diese bei 12,4 % der Patienten gefunden werden. Des Weiteren gaben 9,9% der Patienten die Einnahme von Thyreostatika an. Von einigen Autoren wurde ein gehäuftes Auftreten von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen bei hyperthyreoter Stoffwechsellaage beschrieben (Calo et al. 2005, Lian et al. 2000, Ardito et al. 1997). So kann auch in unserem Patientenkollektiv ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden Hyperthyreose (mit oder ohne funktioneller Autonomie) und dem Auftreten eines Schilddrüsenkarzinoms verdeutlicht werden. Eine Differenzierung der Ursache der Hyperthyreose ist anhand unserer erhobenen Daten jedoch nicht möglich.

Von verschiedenen Autoren wurde bei Vorhandensein einer Hashimoto-Thyreoiditis oder eines Mb. Basedow ein erhöhtes Risiko, insbesondere an einem papillären Schilddrüsenkarzinom zu erkranken, beobachtet (Singh et al. 1999, Intidhar Labidi et al. 2006, Cipolla et al. 2005, Phitayakorn und McHenry 2008). In unserem Patientengut fand sich lediglich ein Patient mit einer Thyreoiditis de Quervain. Zu bemerken ist jedoch, dass diese Erkrankungen in den ausgewerteten Krankenakten nicht systematisch erfasst wurden und auch nicht primäres Ziel unserer Untersuchungen waren. Eine L-Thyroxin-Einnahme vor Erstdiagnose des Schilddrüsenkarzinoms war bei 19,7% der Patienten zu finden. Dies lässt vermuten, dass das Schilddrüsenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium gehäuft mit einer Hypothyreose, bedingt durch die Verdrängung von gesundem Schilddrüsengewebe, einhergeht.

Die häufigsten karzinomverdächtigen Symptome der Patienten stellen, neben einer knotigen Schwellung in der Schilddrüsenregion (80 %), Atembeschwerden oder Stridor (28,5%), ein Globusgefühl (19,2%), Heiserkeit und Stimmveränderungen (14%), Schluckbeschwerden (8,8%) oder Halsschmerzen (8,8%) dar. Weitere 7,8% der Patienten berichteten über Unruhe, Schwitzen oder Übelkeit. Ein Gewichtsverlust wurde lediglich von 6,7% der Patienten angegeben. Im Vergleich zur Auswertung der gesamten Schilddrüsenkarzinompatienten der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Jena von 1958 bis 1990 (Fuchs 1992) (tastbarer Knoten 48,1%, Stridor 11,7%, Schluckbeschwerden 7%) und zu anderen Studien (z. Bsp. PCES-Studie) (Raue und Frank-Raue 2005) zeigen sich die fortgeschrittenen Tumoren dieser Studie erwartungsgemäß weitaus häufiger symptomatisch. Auch im Vergleich zu anderen Arbeiten traten in dem bearbeiteten Patientengut deutlich häufiger

karzinomverdächtige Symptome auf (Holzer et al. 2000, Moser et al. 2002, Chan et al. 2004). Somit lässt deren Vorhandensein auf eine größere Wahrscheinlichkeit eines fortgeschrittenen Tumorstadiums mit demzufolge schlechterer Prognose schließen.

Betrachtet man die Verteilung der T-Status in unserem Patientenkollektiv so findet sich bei 68,9% der Patienten ein pT3- und bei 31,3% ein pT4-Tumor. Während in der Gruppe der pT3-Tumoren fast ausschließlich follikuläre und papilläre Schilddrüsenkarzinome zu finden sind, bilden die medullären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinome in der Gruppe der pT4-Tumoren einen Anteil von 8,3% und 10%.

Lymphknotenmetastasen fanden sich bei 24,9% der Patienten, wobei im Tumorstadium pT4 (41,7% LK-MTS) im Vergleich zu Tumorstadium pT3 (17,3% LK-MTS) ein wesentlich stärker ausgeprägter Lymphknotenbefall zu verzeichnen war. Der Zusammenhang zwischen dem ansteigenden T-Stadium und dem gehäuften Auftreten von Lymphknotenmetastasen ist höchst signifikant. In der Literatur finden sich hinsichtlich der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei fortgeschrittenen Tumoren vergleichbare Zahlen (Gemsenjager et al. 2001, Vorlander et al. 2008, Gimm und Dralle 2007, Dralle et al. 2005a). Bezüglich der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorphistologie zeigt sich in Übereinstimmung mit der Literatur auch bei den eigenen Daten eine signifikant ausgeprägtere Metastasierungsneigung des papillären Schilddrüsenkarzinoms in regionäre Lymphknoten (pap. SD-Ca 39,7%, foll. SD-Ca 15,8%). Auch beim medullären Schilddrüsenkarzinom fanden sich bei 5 von 6 Patienten regionäre Lymphknotenmetastasen, was dessen bekannte Neigung zum Lymphknotenbefall unterstreicht. Der überwiegende Anteil regionärer Lymphknotenmetastasen (58,3%) fand sich in der cervikolateralen Region (Regio II, III, IV), perithyreoidal waren 25% der Lymphknotenmetastasen lokalisiert. In der Literatur wird überwiegend das perithyreoidale Lymphknotenkompartiment als häufigster Metastasierungsort angegeben (Machens et al. 2002, Dralle et al. 2005a). Eine mögliche Erklärung gibt die von uns durchgeführte Selektion von ausschließlich pT3- und pT4-Tumoren mit bekanntlich stärker ausgeprägtem Metastasierungsgrad.

Im gesamten Patientengut traten bei 30,6% (pap. SD-Ca 22,2%, foll. SD-Ca 30,7%) der Patienten Fernmetastasen auf. Eine ausgeprägtere Fernmetastasierung des follikulären im Vergleich zum papillären Schilddrüsenkarzinom konnte beobachtet werden. Eine statistische Signifikanz lag bei den eigenen Daten jedoch nicht vor. Die pathologisch gesicherte Tumorinvasion in Blutgefäße zeigte sich beim follikulären Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zum papillären Schilddrüsenkarzinom jedoch signifikant häufiger ($p < 0,001$). Diese Zahlen untermauern in Übereinstimmung mit der Literatur die

Fernmetastasierungneigung follikulärer Schilddrüsenkarzinome. Im Tumorstadium pT4 waren Fernmetastasen mit 41,7% signifikant häufiger vorhanden als im Tumorstadium pT3 (25,6%). Im Vergleich zur Literatur (Mihailovic et al. 2007, Lin et al. 1999, Sugitani et al. 2008, Mishra et al. 2002) liegt die eigene Fernmetastasierungsrate recht hoch, was durch die Selektion der pT3- und pT4-Tumoren zu erklären ist. Im Wesentlichen waren Fernmetastasen, in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten (Durante et al. 2006, Shoup et al. 2003), in Lunge (39%), Knochen (22%) oder beiden Regionen (25,4%) zu finden. Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,032$) zwischen der Histologie und dem Metastasierungsort. So fanden sich beim papillären Schilddrüsenkarzinom überwiegend pulmonale (64,3%) und beim follikulären Schilddrüsenkarzinom ossäre (28,6%) und kombiniert ossäre und pulmonale (34,3%) Fernmetastasen.

Bei Betrachtung des Differenzierungsgrades der Tumoren zeigte sich ein sehr signifikanter Zusammenhang zwischen steigendem pT-Stadium und Abnahme der Zelldifferenzierung. So wurden fast alle pT4-Tumoren in die G2- und G3-Kategorie eingestuft. Dies kann als eine der Ursachen für die deutlich schlechtere Prognose von pT4-Tumoren gewertet werden. Des Weiteren wird in der Literatur eine hohe Rate vor allem pulmonaler Metastasen bei schlecht differenzierten Schilddrüsenkarzinomen angegeben (Mishra et al. 2002). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich beim Vergleich des Differenzierungsgrades papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome. Der histologische Differenzierungsgrad gilt beim Schilddrüsenkarzinom als entscheidender Prognosefaktor (Akslen und LiVolsi 2000, Akslen 1993).

Die perithyreoidale Ausbreitung der fortgeschrittenen pT4-Tumoren vollzog sich im Wesentlichen in das subkutane Weichgewebe (31,7%), die Trachea (15%) und die Halsmuskulatur (8,3%). Dralle et al. gaben bei der isolierten Betrachtung der Infiltration des Luft- und Speiseweges ebenfalls die Trachea als am häufigsten infiltrierte Struktur an (Dralle et al. 2005b). Anhand unserer Daten und nach Ansicht verschiedener Autoren geht die Infiltration von Nachbarstrukturen mit einer deutlich schlechteren Prognose einher (Carreno et al. 1999, Machens et al. 2001).

6.1.2 Daten zu angewandten Therapieverfahren

6.1.2.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie des Schilddrüsenkarzinoms stellt in der Regel die Primärtherapie dar. Da diese nicht im Mittelpunkt unserer Betrachtung stand, soll an dieser Stelle nur kurz darauf eingegangen werden.

Ein operativer Eingriff, überwiegend in Form einer zweizeitigen Hemi- oder Thyreoidektomie mit oder ohne Neck dissection (47,2%), wurde bei allen Patienten unserer Studie durchgeführt. Operationsbedingte Komplikationen waren bei 28,5% der Patienten zu beobachten, wobei die inkomplette oder komplette Rekurrensparese (17,6% der Patienten) die Hauptkomplikation darstellte. Bei pT4-Tumoren traten operationsbedingte Komplikationen signifikant häufiger auf (Rekurrensparese 25%, $p = 0,022$). Im Vergleich zu den Angaben anderen Autoren zu operationsbedingten Rekurrensparesen, die größtenteils zwischen 0% und 5% lagen (Scollo et al. 2003, Gemenjager et al. 2001, Spear et al. 2008, Erdem et al. 2003, Fuchs 1992), sind die eigenen Raten deutlich höher. Eine Erklärung hierfür bietet die Selektion der fortgeschrittenen Tumoren sowie die Erfassung von passageren Rekurrensparesen, die von anderen Autoren oftmals nicht berücksichtigt wurden.

Eine vollständige Tumorresektion (R0) gelang bei 73,1% der Patienten. Eine unvollständige Tumorresektion (R1-gesamt 10,4%, R2-gesamt 5,7%) fand sich erwartungsgemäß signifikant häufiger in der Gruppe der pT4-Tumoren (R1-23,3%, R2-15%) ($p < 0,001$). Im Vergleich zu einer großen prospektiven Studie von Hölzer et al. (R1-2,6%, R2-1,7%) finden sich in dem eigenen Patientengut deutlich mehr R1- und R2-Resektionen, was durch das fortgeschrittene Tumorstadium des bearbeiteten Patientengutes zu erklären ist (Holzer et al. 2000).

6.1.2.2 Radiojodtherapie (RJTh)

Gemäß den Einschlusskriterien dieser Studie wurden im Anschluss an die operative Therapie alle Patienten mindestens einer RJTh unterzogen. Bei 28% der Patienten waren mehrere Radiojodtherapien, bei 4 Patienten sogar 11 Behandlungen (2,1%), notwendig. Im Vergleich zu der Studie von Fuchs (40,3% pT3- und pT4-Tumoren) zeigte sich die durchschnittliche Anzahl der pro Patient durchgeführten RJTh mit 2,01 in dieser Studie in Gegenüberstellung zu 1,45 deutlich höher (Fuchs 1992). Dies zeigt die Notwendigkeit einer höheren Anzahl von RJTh in den Tumorstadien pT3 und pT4. Die mediane Zeitspanne zwischen der Erstoperation des Tumors und der ersten RJTh lag mit 55 Tagen etwas über den Angaben anderer Autoren

(Hod et al. 2005). Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs errechnete sich eine mittlere applizierte Aktivität von 3495,1 MBq, wobei diese bei Patienten mit nur einer RJTh (3279,1 MBq) deutlich niedriger als bei Patienten mit mehreren Behandlungen (4057,6 MBq) lag. Mehrere Behandlungen sind oftmals aufgrund von Lokalrezidiven oder Metastasen notwendig. In diesen Fällen liegt die Standardaktivität bekanntlich höher (4 - 11 GBq). In der Literatur finden sich ähnliche Angaben zur Höhe der applizierten ¹³¹I-Dosis bei der ablativen Therapie als auch bei der Therapie von Rezidiven (Hoyes et al. 2004, Pace et al. 2006). Davon abweichend wurden von de Klerk et al. schon bei der ablativen RJTh Aktivitäten von 3,7 bis 7,4 GBq angewendet und auf die prätherapeutische diagnostische Szintigrafie verzichtet (Hoyes et al. 2004). Von Menzel et al. wurden beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom nach der ablativen RJTh eine systematisch hochdosierte Applikation von 11,1 GBq durchgeführt (Menzel et al. 1996). In der Arbeit von Fuchs betrug die mittlere Aktivität 4320 MBq und lag somit im Vergleich zu den eigenen Zahlen höher. Bei der Berechnung der applizierten Gesamtaktivität von Patienten mit mehreren RJTh fand sich der Hauptbereich zwischen 5000 MBq und 15000 MBq. Die höchste einem Patienten zugeführte Aktivität betrug (kumuliert) 58865 MBq.

Bei Auswertung der RJTh-bedingten Nebenwirkungen wurden von uns, aufgrund der dafür relativ kurzen Nachbeobachtungszeit (Median: 5 Jahre und 4 Monate), nur die akuten Veränderungen erfasst.

Akute therapiebedingte Folgen stellten sich im Wesentlichen als alleinige Schwellungen im Halsbereich (18,1%), Übelkeit und Erbrechen (6,7%), Schwellungen und Schmerzen (6,2%) oder alleinige Schmerzen im Halsbereich (5,7%) dar. Völlig beschwerdefrei waren hingegen 57% der Patienten. Speicheldrüsenschwellungen und Mundtrockenheit spielten nur eine untergeordnete Rolle (1% der Patienten). In der Literatur finden sich in dieser Hinsicht stark schwankende Zahlen. Überwiegend werden im Vergleich akute Therapiefolgen etwas häufiger beobachtet (Speicheldrüsenschwellung/Schmerzen bis 15 - 50%, Übelkeit 5,4 - 40%, Erbrechen 1,8 - 8%)(Kita et al. 2004, Lin et al. 1996, Hyer et al. 2007). Auffällig war, dass bei der ablativen RJTh die Höhe der applizierten Aktivität keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit und Intensität therapiebedingter Beschwerden hatte.

Im Rahmen der Datenauswertung der Tumornachsorge zeigte sich, dass bei 45,1% der Patienten die Suppression des TSH-Wertes unter 0,1 mU/l erreicht werden konnte. Lag der TSH-Wert darüber, kam es dennoch zu keiner signifikanten Erhöhung der Rezidivquote. Der Mittelwert, der zur vollständigen Suppression des TSH erforderlichen Dosis lag bei 160,5 µg/Tag. Der Wert des Thyreoglobulin als Tumormarker des differenzierten

Schilddrüsenkarzinoms lag nach erfolgter RJTh bei 62,7% der Patienten unter dem prognostisch wichtigen Grenzwert von 2 ng/ml. Die vorliegenden Daten ergaben einen höchst signifikanten Zusammenhang zwischen einem TG-Wert über 2 ng/ml und dem gehäuften Vorhandensein von Fernmetastasen ($p < 0,001$). Diese Beobachtung findet sich ebenfalls in einer Publikation von Schlumberger et al. aus dem Jahre 1996 (Schlumberger et al. 1996). In Übereinstimmung beschreibt Kloos et al. in einer prospektiven Studie bei einem TG-Wert nach RJTh unter 0,5 ng/ml die Wahrscheinlichkeit der kompletten Tumorfreiheit mit bis zu 98% (Kloos und Mazzaferri 2005). Bei rhTSH-stimulierten TG-Werten über 2 ng/ml sei mit großer Wahrscheinlichkeit eine Tumorpersistenz vorhanden. Auf die Bedeutung des TSH- und TG-Wertes für den weiteren Krankheitsverlauf und die Prognose wird im Kapitel 6.1.3. genauer eingegangen.

6.1.2.3 Perkutane Strahlentherapie

Eine perkutane Strahlentherapie wurde bei 47,2% (36,1% der pT3-Patienten, 71,7% der pT4-Patienten) der Patienten durchgeführt, wobei Patienten mit medullärem (100%) und anaplastischem (83,3%) Schilddrüsenkarzinom nahezu vollzählig einer Strahlentherapie unterzogen wurden. In der Literatur wird die Notwendigkeit einer adjuvanten Strahlentherapie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen kontrovers diskutiert, im fortgeschrittenen Stadium (R1/R2-Resektion, pT4-Tumoren) jedoch im Allgemeinen empfohlen (Farahati et al. 1996, Meadows et al. 2006, Seegenschmiedt et al. 1998, Pacini et al. 2006a). Bei fortgeschrittenen medullären und allen anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen wird die Durchführung einer Strahlentherapie befürwortet (Pollinger und Duhmke 2001, Seegenschmiedt et al. 1998). Die eigenen Daten bestätigen somit die in der Literatur empfohlene Verfahrensweise zur adjuvanten Bestrahlung.

Gemäß den aktuell geltenden Leitlinien (Seegenschmiedt et al. 1998, Pacini et al. 2006a) wurden in den meisten Fällen das Schilddrüsenbett und das Lymphabflussgebiet bestrahlt (81,4%), bei 31,9% auch zusätzlich das Mediastinum. In der Regel kam eine Photonenstrahlung mit einer mittleren Gesamtdosis von 51,7 Gy zur Anwendung. Bei 18,7% der Patienten wurde im Anschluss eine Aufsättigungsdosis bis zur Gesamtdosis von 60 Gy verabreicht. Akute therapiebedingte Folgen stellten im Wesentlichen die Mukositis (46,6%), das Hauterythem bzw. eine Dermatitis (45,3%) sowie die Xerostomie (8,8%) dar. Unsere Ergebnisse liegen damit im Bereich der in der Literatur angegebenen Zahlen (Urbano et al. 2007, Schuck et al. 2003). In der mulizentrischen Studie von Schuck et al. zu akuten

Nebenwirkungen bei der adjuvanten perkutanen Strahlentherapie des Schilddrüsenkarzinoms werden diese als in der Regel gut tolerierbar und nur relativ kurz persistierend eingestuft (Schuck et al. 2003). Diese Einschätzung stimmt mit den eigenen Beobachtungen überein.

6.1.2.4 Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie wurde bei 2,1% der Patienten durchgeführt (4 Patienten mit Fernmetastasen). Bei allen Patienten lag eine progrediente Tumorerkrankung vor, ein Patient war innerhalb der Nachbeobachtungszeit bereits verstorben. Unter der Chemotherapie kam es bei einem Patienten zu einer pulmonalen Verschlechterung und bei einem weiteren Patienten zu einer Herzmuskelschädigung, so dass diese vorzeitig abgebrochen werden musste. Aus der begrenzten Anzahl von Patienten, die zusätzlich mittels Chemotherapie behandelt wurden, lassen sich statistisch keine Rückschlüsse ziehen. Die Datenlage zu Auswirkungen einer Chemotherapie auf die Überlebenszeit ist uneinheitlich. Von einigen Autoren wird eine Überlebenszeitverlängerung, in Einzelfällen auch eine komplette Remission unter adjuvanter Chemotherapie beschrieben (Haq und Harmer 2005, Haigh et al. 2001, De Besi et al. 1991). Pacini et al. fanden keine Veränderung der Überlebenszeit unter adjuvanter Chemotherapie (Pacini et al. 2006a). In Übereinstimmung mit der Literatur wurde im eigenen Patientenkollektiv die Chemotherapie bei Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium, bei vorhandener Fernmetastasierung und begrenzter Prognose nach Ausschöpfung aller weiteren Therapieoptionen (Operation, RJTh, perkutane Strahlentherapie) durchgeführt. Die Prognose des fortgeschrittenen metastasierten Schilddrüsenkarzinoms, insbesondere des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms wird nach wie vor als schlecht eingeschätzt (Are und Shaha 2006, De Crevoisier et al. 2004, Busnardo et al. 2000). Bei Betrachtung der eigenen Ergebnisse ist durch die Anwendung einer Chemotherapie kein wesentlicher Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf zu erkennen.

6.1.3 Verlaufsdaten

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 5 Jahre und 4 Monate, im Maximum bis zu 14 Jahre und einem Monat. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit sind 35 Patienten (18,1%) am Tumorleiden und zwei Patienten (1%) tumorunabhängig verstorben. 57,5% aller Patienten waren am Ende der Nachbeobachtungszeit tumorfrei, 16,1% zeigten eine Tumorprogredienz, 5,2% eine stabile Erkrankung und 2,6% eine partielle Remission. Bei der histologiebezogenen

Betrachtung des Tumorstatus am Ende der Beobachtungszeit ergaben sich beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom keine signifikanten Unterschiede, beim medullären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinom hingegen stellte sich der Tumorstatus überwiegend als stabile Erkrankung, Tumorprogress oder tumorbedingter Tod dar (siehe Kapitel 4.1.3.2.). Dies unterstreicht die in der Literatur deutlich schlechter eingestufte Prognose medullärer und besonders anaplastischer Schilddrüsenkarzinome (Frilling und Weber 2007), wenngleich aufgrund der geringen Anzahl dieser Patienten in dem bearbeiteten Patientengut keine statistische Signifikanz vorliegt.

Die tumorbezogenen 5-Jahres- und 8-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektives betrugen 84,8% und 75%. Auf die histologiespezifischen Überlebensraten wird an späterer Stelle näher eingegangen.

6.2 Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf den Krankheitsverlauf

6.2.1 Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf das Überleben

Aufgrund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten wurde aus statistischen Gründen bei der Analyse der Krankheitsverläufe eine Auswertung der 5- und 7-Jahres-Überlebensraten durchgeführt.

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier hinsichtlich der Histologie der Tumore ergab für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom eine 5-Jahres-Überlebensrate von 89,7% (7-Jahres-Überlebensrate: 77,9%) und für das papilläre Schilddrüsenkarzinom eine 5-Jahres-Überlebensrate von 79,4% (7-Jahres-Überlebensrate: 76,7%). Somit ist in dem bearbeiteten Patientengut im Vergleich die Prognose der Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom tendenziell besser (statistisch nicht signifikant). In einer vergleichbaren Studie von Eichhorn et al. zeigten sich bei high-risk-Patienten mit papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom ähnliche Ergebnisse (pap. SD-Ca: 5-JÜL: 89%, 10-JÜL 85%; foll. SD-Ca: 5-JÜL: 88%, 10-JÜL 73%), wobei die Überlebensrate der Patienten mit papillärem SD-Ca im Vergleich zu Patienten mit follikulärem SD-Ca nach 10 Jahren deutlich höher war (Eichhorn et al. 2003). Reiners et al. beschrieben nach Auswertung von 1367 Patientendaten des Würzburger Tumorregisters aus den Jahren 1980 bis 2004 10-Jahres-Überlebensraten von 95% für das papilläre und 82% für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (Reiners et al. 2005). Aufgrund der Selektion von pT3- und pT4-Tumoren liegen die eigenen

Überlebensraten im Vergleich erwartungsgemäß deutlich darunter, auffällig ist bei den eigenen Zahlen jedoch die nahezu gleich hohe Überlebensrate der Patienten mit papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom nach 7 Jahren. Die allgemein bessere Prognose des papillären Schilddrüsenkarzinoms scheint sich bei fortgeschrittenen Tumoren der Prognose des follikulären Schilddrüsenkarzinoms anzunähern. Auch andere Autoren sehen die Histologie bei fortgeschrittenen differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinomen nicht als wesentlichen prognostischen Faktor an (Verburg et al. 2009).

Bei Betrachtung des tumorbezogenen Überlebens in Abhängigkeit vom T-Status zeigt sich bei den pT4-Tumoren eine höchst signifikant schlechtere 5-Jahres- (pT3 = 89,3%; pT4 = 74%) und 7-Jahres-Überlebensrate (pT3 = 86,5%; pT4 = 49,8%). Die Zahlen sind vergleichbar mit denen des Würzburger Tumorregisters (Reiners et al. 2005) und anderer Autoren (Scheiden et al. 2006), nur bei den pT4-Tumoren liegt das Überleben nach 7 Jahren im bearbeiteten Patientengut deutlich niedriger. Das Risiko an einem pT4-Tumor zu versterben zeigt sich im Beobachtungszeitraum im Vergleich zu einem pT3-Tumor um den Faktor 3,5 erhöht. Dieser signifikante Zusammenhang findet sich auch bei anderen Autoren wieder (Verburg et al. 2009).

Der Lymphknotenstatus des bearbeiteten Patientenkollektivs zeigte in Übereinstimmung mit einigen Autoren (Witte et al. 1997) ebenfalls einen höchst signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 92,6% für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen und 65,5% für Patienten mit Lymphknotenmetastasen (8-JÜL 83,1% vs. 57,4%). Das Risiko, an dem Tumor zu versterben, war bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen 3,7fach höher. Im Vergleich des tumorbezogenen Überlebens hinsichtlich der Histologie und des Lymphknotenstatus, fiel bei papillären Schilddrüsenkarzinomen im Falle eines positiven Lymphknotenstatus ein signifikant erhöhtes Risiko (6,9fach, $p < 0,03$), an dem Tumor zu versterben, auf. Beim follikulären Schilddrüsenkarzinom bestand lediglich ein 1,8fach höheres Risiko (statistisch nicht signifikant). Andere Autoren sehen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit Lymphknotenmetastasen ein ebenfalls signifikant erhöhtes Sterberisiko (Witte et al. 2002, Zaydfudim et al. 2008).

Einen höchst signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigten die erhobenen Daten bei Betrachtung der Fernmetastasierung (gesamtes Patientengut). So betrug die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten ohne Fernmetastasen 92,8% und für Patienten mit Fernmetastasen 69%. Die 7-Jahres-Überlebensrate betrug ohne Fernmetastasen 89,8% und mit Fernmetastasen 47,2%. Die Cox-Regressions-Analyse ergab ein 8,4fach erhöhtes Risiko für Patienten mit Fernmetastasen gegenüber Patienten ohne Fernmetastasen, an ihrem Tumorleiden zu versterben ($p < 0,001$). In der Literatur finden sich vergleichbare 5-Jahres-Überlebensraten von 44,8 - 67% für follikuläre und papilläre Schilddrüsenkarzinome (Mishra et al. 2002). Wichtig für die Prognose ist die Fähigkeit der Fernmetastasen Radiojod zu speichern. Nur dann ist die RJTh Erfolg versprechend und führt zu einer wesentlichen Verbesserung der Überlebensrate (Schlumberger et al. 1996).

Die Vollständigkeit der Tumorresektion (R-Status) stellte sich in unserer Auswertung, in Übereinstimmung mit anderen Autoren (Wada et al. 2006, Tsang et al. 1998, Azrif et al. 2008), ebenfalls als wichtiger Prognosefaktor heraus. So lagen die 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit einer R0-Resektion bei 92,1% im Gegensatz zu 60,9% bei Patienten mit einer R1-Resektion. Eine R1-Resektion bedeutet für die Patienten ein 5,5fach höheres Risiko, an dem Tumor zu versterben.

In einer Studie von Passler et al. wird insbesondere beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom die Vollständigkeit der Tumorresektion als entscheidender prognostischer Faktor angesehen (Passler et al. 1999).

Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor des Schilddrüsenkarzinoms stellt das Alter der Patienten bei der Diagnosestellung dar (Tsang et al. 1998). Nach Auswertung der Daten hatten Patienten im fortgeschrittenen Alter signifikant schlechtere Überlebensraten. Die Ursache liegt wohl in einem aggressiveren Wachstumsverhalten der Tumore, was auch von anderen Autoren beschrieben wird (Vini et al. 2003, Eichhorn et al. 2003).

Die Zeitspanne zwischen der chirurgischen Therapie und der RJTh stellt nach eigener Analyse keinen signifikanten Prognosefaktor dar. Tendenziell war die Prognose der Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach der chirurgischen Therapie mit Radiojod behandelt wurden, besser. Dies untermauert die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zu einem Zeitintervall zwischen chirurgischer und nuklearmedizinischer Therapie von 3 bis 5 Wochen (Dietlein et al. 2007a).

Die Höhe des TG-Wertes nach Durchführung der ablativen RJTh stellt ebenfalls einen entscheidenden prognostischen Faktor dar. So ist das Risiko, an dem Tumor zu versterben, bei Patienten mit einem TG-Wert über 2 ng/ml 4fach erhöht ($p < 0,001$). Ein deutlicher Zusammenhang zwischen einem erhöhten TG-Wert und einer schlechteren Prognose wird auch von anderen Autoren gesehen (Toubeau et al. 2004, Lin et al. 2002). Zusammenfassend kann bei den differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinomen bei persistierend erhöhten TG-Werten mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen eines Lokalrezidivs (siehe Kapitel 6.2.2.) oder von Fernmetastasen geschlossen werden. Auch unmittelbar postoperativ stark erhöhte TG-Werte sprechen nach Ansicht einiger Autoren für das Vorliegen von Fernmetastasen und somit für eine schlechte Prognose (Lin et al. 2004, Makarewicz et al. 2006).

Bei Betrachtung des TSH-Wertes ein Jahr nach ablativer RJTh als möglicher Prognosefaktor zeigte sich bei Patienten mit einem Wert $< 0,1$ mU/l im Vergleich zu Patienten mit Werten $> 0,1$ mU/l kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des tumorbezogenen Überlebens. Ähnliche Ergebnisse wurden von Cooper et al. nach Datenauswertung von 683 Patienten mit einem differenzierten thyreoidalen Schilddrüsenkarzinom aus einem multizentrischen Krebsregister publiziert (Cooper et al. 1998).

Beim Vergleich der Überlebensraten wird die erheblich schlechtere Prognose von Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv deutlich. Das Risiko eines Patienten mit lokoregionärem Rezidiv an dem Tumor zu versterben ist gegenüber rezidivfreien Patienten 5,7fach höher. Der Früherkennung von lokoregionären Rezidiven kommt somit eine entscheidende Bedeutung zu.

6.2.2 Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf die Entstehung eines Lokalrezidivs

Im bearbeiteten Patientengut konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem pT4-Tumor gegenüber Patienten mit einem pT3-Tumor ein 6,1fach erhöhtes Risiko aufweisen, ein Lokalrezidiv zu entwickeln ($p < 0,001$). Witte et al. fanden bei der isolierten Betrachtung der Rezidivrate follikulärer Schilddrüsenkarzinome ebenfalls einen signifikanten Anstieg von Rezidiven bei wachsendem T-Stadium (Witte et al. 2002).

Beim Vergleich der Lokalrezidivhäufigkeit papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome konnten im bearbeiteten Patientenkollektiv keine signifikanten Unterschiede beobachtet

werden. Auch von anderen Autoren werden die Lokalrezidivraten papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome als nahezu gleich hoch eingestuft (Tsang et al. 1998, Lim et al. 2002).

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hatte keinen signifikanten Einfluss auf Lokalrezidivhäufigkeit. Eine Tendenz der Zunahme von Lokalrezidiven mit steigendem Alter war jedoch zu verzeichnen. Die Ursache für die verfehlte Signifikanz kann in einer zu geringen Patientenanzahl innerhalb der einzelnen Altersgruppen liegen. Auch andere Autoren beschreiben die Zunahme von Rezidiven mit steigendem Alter. Biliotti et al. geben in einer Untersuchung von Patienten über 70 Jahren 5- und 10-Jahres-Rezidivraten von 26,5% und 63,6% an (Biliotti et al. 2006).

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass bei den differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinomen ein TG-Wert < 2 ng/ml nach ablativer RJTh mit einer geringeren Rezidivrate und somit einer besseren Prognose verbunden ist (do Rosario et al. 2006, Low et al. 2008). Auch anhand der eigenen Daten wird deutlich, dass die Lokalrezidivrate in der Patientengruppe mit einem TG-Wert < 2 ng/ml signifikant niedriger ist ($p = 0,0029$). Diese Ergebnisse betonen die Wichtigkeit der TG-Bestimmung im Rahmen der Tumornachsorge.

Die Höhe der TSH-Suppression in der Nachsorge des differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinoms wird von einigen Autoren in Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen hinsichtlich des Risikos eines Lokalrezidivs nicht als signifikant beeinflussender Faktor angesehen (Cooper et al. 1998).

Ein weiterer entscheidender Prognosefaktor hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven stellt die Vollständigkeit der Tumorresektion dar. So konnte in der Cox-Regressions-Analyse für Patienten mit einer R1-Resektion ein 15,2fach erhöhtes Lokalrezidiv-Risiko gegenüber Patienten mit R0-Resektion errechnet werden. Aufgrund der geringen Anzahl von R2-Resektionen in unserem Patientengut konnte dahingehend keine statistisch valide Auswertung erfolgen. Azrif et al. zeigten in einer 2008 veröffentlichten Arbeit 5-Jahres-Raten (Rezidivfreiheit) von 89,1% bei R0/R1-Resektion und 69,2% bei R2-Resektion (Azrif et al. 2008). Ähnliche Ergebnisse finden sich bei der Literaturrecherche auch bei anderen Autoren (Tsang et al. 1998).

Zeigte sich bei der Betrachtung des Zeitintervalls zwischen operativer Therapie und RJTh hinsichtlich der Überlebensprognose kein signifikanter Einfluss, so bestand im Gegensatz dazu bei Patienten mit einer Latenz > 6 Monate eine signifikant höhere Lokalrezidivrate ($p = 0,0003$). Der zeitnahen Durchführung der RJTh im Anschluss an die chirurgische Therapie kommt somit eine entscheidende Bedeutung hinsichtlich des Therapieerfolges zu.

6.2.3 Einfluss klinischer, pathohistologischer und therapeutischer Faktoren auf die Entstehung eines Regionalrezidivs

Das Auftreten von Regionalrezidiven konnte in bei lediglich 9 Patienten beobachtet werden. Aufgrund der geringen Anzahl sind mit statistischen Methoden kaum signifikante Prognosefaktoren zu erheben, es können aber Häufungen und Tendenzen aufgezeigt werden. Der einzige statistisch signifikante Prognosefaktor für das Auftreten von Regionalrezidiven ist der TG-Wert nach ablativer RJTh. Bei einem TG-Anstieg > 2 ng/ml ist mit einem gehäuften Auftreten von Regionalrezidiven zu rechnen ($p = 0,0073$). In einer 2008 von Baloch et al. veröffentlichten Arbeit wurde in der Nachsorge von Patienten mit differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinomen eine Feinnadelpunktion mit TG-Bestimmung von rezidivverdächtigen Lymphknoten durchgeführt. Dabei konnte auch bei unzureichender histologischer Beurteilbarkeit im Falle eines Rezidivs ein erhöhter TG-Wert gefunden werden (Baloch et al. 2008).

Weiterhin entwickelten, in Übereinstimmung mit anderen Autoren (Simon et al. 1996), Patienten mit einem pT3-Tumor tendenziell weniger Regionalrezidive als Patienten mit einem pT4-Tumor ($p = 0,1593$). Beim Vergleich der Regionalrezidivraten bei papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen zeigte sich eine leichte Häufung in der Gruppe der papillären Schilddrüsenkarzinome, eine statistische Signifikanz lag ebenfalls nicht vor ($p = 0,1211$). In einer Untersuchung von Sarda et al. bei 215 Patienten mit einem differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinom wird eine signifikante Häufung von regionären Lymphknotenrezidiven bei papillären Schilddrüsenkarzinomen beschrieben (Sarda et al. 2002). Die bekannte Neigung des papillären Schilddrüsenkarzinoms zur frühzeitigen Metastasierung in regionäre Lymphknoten geht somit auch mit vermehrten regionären Lymphknotenrezidiven einher. Das Patientenalter, der Resektions-Status, die Zeitspanne zwischen Tumoroperation und RJTh sowie der TSH-Wert in der Nachsorge zeigten in der eigenen Analyse keinen Einfluss auf die Regionalrezidivrate. Andere Autoren sehen im Resektions-Status einen signifikanten Einflussfaktor, insbesondere auf die Entstehung von regionären Lymphknoten-Rezidiven und Rezidiven im oberen Mediastinum (Azrif et al. 2008). Die Ursache für den nicht signifikanten Einfluss des Resektions-Status auf die Entstehung von regionären Rezidiven in der vorliegenden Studie kann in einer zu geringen Patientenzahl gesehen werden.

7 Schlussfolgerungen und Ausblick

- Unter den Schilddrüsenkarzinomen bildet in dem bearbeiteten Patientengut das follikuläre Schilddrüsenkarzinom, im Gegensatz zum allgemein bekannten Verteilungsmuster, in den Tumorstadien pT3 und pT4 den größten Anteil.
- Eine familiäre Häufung von differenzierten thyreoidalen Schilddrüsenkarzinomen kann nicht beobachtet werden.
- Ein fortgeschrittenes Schilddrüsenkarzinom geht anamnestisch fast immer mit einer nodösen oder diffusen Struma einher. Der regelmäßigen Verlaufskontrolle von Strumapatienten kommt somit eine hohe Bedeutung zu.
- Bei hyperthyreoter Stoffwechsellage ist das Risiko erhöht, an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken.
- Lymphknoten- und Fernmetastasen finden sich bei pT4-Tumoren signifikant häufiger als bei pT3-Tumoren. Die Indikation zur Lymphknotendisektion des lateralen Kompartiments sollte deshalb bei pT4-Tumoren und vor allem bei papillären Schilddrüsenkarzinomen großzügig gestellt werden.
- Fernmetastasen finden sich bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen wesentlich häufiger als bei papillären Schilddrüsenkarzinomen.
- Der histologische Differenzierungsgrad gilt beim Schilddrüsenkarzinom als entscheidender Prognosefaktor.
- Die RJTh wird von den meisten Patienten ohne oder mit nur leichten passageren Nebenwirkungen toleriert und stellt somit ein gut verträgliches Therapieverfahren dar.
- Die Höhe der im Rahmen der RJTh applizierten Aktivität hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit und Intensität therapiebedingter Beschwerden.
- Eine adjuvante perkutane Strahlentherapie ist im fortgeschritten Tumorstadium, insbesondere bei pT4-Tumoren, zu empfehlen.
- Im Vergleich zu den differenzierten thyreozytären Schilddrüsenkarzinomen haben medulläre und anaplastische Schilddrüsenkarzinome eine deutlich schlechtere Prognose.
- Fortgeschrittene follikuläre und papilläre Schilddrüsenkarzinome unterscheiden sich in der Langzeitprognose nicht signifikant.
- Die Überlebensprognose verschlechtert sich bei Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung, steigendem T-Stadium, inkompletter Tumorresektion, steigendem Alter oder einem TG-Wert nach ablativer RJTh über 2 ng/ml deutlich.

- Die Suppression des TSH-Wertes unter 0,1 mU/l hat auf die Prognose des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms keinen Einfluss. Niedrig-normale TSH-Werte sind somit in der Nachsorge ausreichend.
- Ein gehäuftes Auftreten von Lokalrezidiven findet sich bei steigendem T-Stadium, einem TG-Anstieg nach ablativer RJTh über 2 ng/ml, inkompletter Tumorsektion oder bei einem Zeitintervall > 6 Monate zwischen operativer Therapie und ablativer RJTh.
- Keinen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate haben in unserem Patientengut das Patientenalter und die Höhe der TSH-Suppression.
- Bei einem TG-Anstieg über 2 ng/ml nach ablativer RJTh liegt gehäuft ein Regionalrezidiv vor, so dass der weiterführenden Diagnostik ein hoher Stellenwert für die Früherkennung von Rezidiven zukommt.

Ausblick:

- Von großer Bedeutung ist die Entwicklung neuer Therapieansätze für nicht oder nur unzureichend Radiojod-speichernde Tumore wie medulläre, anaplastische oder entdifferenzierte follikuläre und papilläre Schilddrüsenkarzinome.
- Es besteht die Notwendigkeit der Identifikation neuer prognostischer Marker des Schilddrüsenkarzinoms zur Verbesserung der Nachsorge und frühen Erkennung von Rezidiven.
- Einer großen Bedeutung kommt die Weiterführung der Grundlagenforschung zur ergänzenden Entwicklung neuer Therapien zur Hemmung der Angiogenese und des Wachstums von Schilddrüsenkarzinomen (z. B. immunologische Tumorthherapie, Gentherapie) zu.

8 Literaturverzeichnis

- Ain KB. 1998. Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches. *Thyroid*, 8 (8):715-726.
- Akslen LA. 1993. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. *Cancer*, 72 (9):2680-2685.
- Akslen LA, LiVolsi VA. 2000. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*, 88 (8):1902-1908.
- Ardito G, Mantovani M, Vincenzoni C, Guidi ML, Corsello S, Rabitti C, Fadda G, Di Giovanni V. 1997. [Hyperthyroidism and carcinoma of the thyroid gland]. *Ann Ital Chir*, 68 (1):23-27; discussion 27-28.
- Are C, Shaha AR. 2006. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol*, 13 (4):453-464.
- Azrif M, Slevin NJ, Sykes AJ, Swindell R, Yap BK. 2008. Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer: implication for target volume delineation. *Radiother Oncol*, 89 (1):105-113.
- Baloch ZW, Barroeta JE, Walsh J, Gupta PK, Livolsi VA, Langer JE, Mandel SJ. 2008. Utility of Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens of lymph nodes in the diagnosis of recurrent thyroid carcinoma. *Cytojournal*, 5:1.
- Biermann M, Schober O. 2003. Should high hTg levels in the absence of iodine uptake be treated? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30 (1):160-163.
- Biliotti GC, Martini F, Vezzosi V, Seghi P, Tozzi F, Castagnoli A, Basili G, Peri A. 2006. Specific features of differentiated thyroid carcinoma in patients over 70 years of age. *J Surg Oncol*, 93 (3):194-198.
- Brandt-Mainz K, Muller SP, Gorges R, Saller B, Bockisch A. 2000. The value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in patients with medullary thyroid cancer. *Eur J Nucl Med*, 27 (5):490-496.
- Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. 2005. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 63 (4):418-427.
- Brierley JD, Tsang RW. 1999. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Semin Surg Oncol*, 16 (1):42-49.
- Bühl A, Zöfel P. 2000. SPSS Version 10.,. Aufl. München: ADDISON-WESLEY.
- Busnardo B, Daniele O, Pelizzo MR, Mazzarotto R, Nacamulli D, Devido D, Mian C, Girelli ME. 2000. A multimodality therapeutic approach in anaplastic thyroid carcinoma: study on 39 patients. *J Endocrinol Invest*, 23 (11):755-761.
- Calo PG, Tatti A, Farris S, Mallocci A, Nicolosi A. 2005. [Differentiated thyroid carcinoma and hyperthyroidism: a frequent association?]. *Chir Ital*, 57 (2):193-197.
- Caplan RH, Abellera RM, Kiskin WA. 1994. Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland: reassessment of functional capacity. *Thyroid*, 4 (3):243-248.
- Carreno M, Suarez C, JL LL, Barthe P, Alvarez-Zapico MJ. 1999. [Thyroid cancer with extension to the upper respiratory-digestive tract: therapeutic approach]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 50 (4):291-295.
- Cengic N, Baker CH, Schutz M, Goke B, Morris JC, Spitzweg C. 2005. A novel therapeutic strategy for medullary thyroid cancer based on radioiodine therapy following tissue-specific sodium iodide symporter gene expression. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (8):4457-4464.

- Chan WF, Lo CY, Lam KY, Wan KY. 2004. Recurrent laryngeal nerve palsy in well-differentiated thyroid carcinoma: clinicopathologic features and outcome study. *World J Surg*, 28 (11):1093-1098.
- Chow SM, Yau S, Kwan CK, Poon PC, Law SC. 2006. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocr Relat Cancer*, 13 (4):1159-1172.
- Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, Latteri S, Latteri MA. 2005. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg*, 71 (10):874-878.
- Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR, 3rd. 1998. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid*, 8 (9):737-744.
- Davies L, Welch HG. 2006. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*, 295 (18):2164-2167.
- De Besi P, Busnardo B, Toso S, Girelli ME, Nacamulli D, Simioni N, Casara D, Zorat P, Fiorentino MV. 1991. Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*, 14 (6):475-480.
- De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, Schlumberger M. 2004. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60 (4):1137-1143.
- de Groot JW, Kema IP, Breukelman H, van der Veer E, Wiggers T, Plukker JT, Wolffenbuttel BH, Links TP. 2006. Biochemical markers in the follow-up of medullary thyroid cancer. *Thyroid*, 16 (11):1163-1170.
- De Jong SA, Demeter JG, Lawrence AM, Paloyan E. 1992. Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 112 (4):734-737; discussion 737-739.
- Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, Hrsg. 2004. *Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*. Aufl. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Dietlein M, Schober O, Schicha H. 2004. [Overtherapy or undertherapy for papillary thyroid microcarcinoma? Therapeutic considerations for radioiodine ablation]. *Nuklearmedizin*, 43 (4):107-114.
- Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M. 2007a. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Verfahrensweisung zur Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom
- Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Leisner B, Reiners C, Schicha H. 2003. [Procedure guideline for iodine-131 whole-body scintigraphy for differentiated thyroid cancer (version 2)]. *Nuklearmedizin*, 42 (3):123-125.
- Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Lassmann M, Leisner B, Reiners C, Schicha H. 2007b. [Procedure guideline for radioiodine test (Version 3)]. *Nuklearmedizin*, 46 (5):198-202.
- do Rosario PW, Borges MA, Alves MF, Purisch S, Padrao EL, Rezende LL, Barroso AL. 2006. [Follow-up of high-risk patients with differentiated thyroid cancer without persistent disease after initial therapy]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 50 (5):909-913.
- Dralle H, Machens A, Brauckhoff M. 2005a. Should surgical guidelines be changed following the introduction of the new TNM classification? *Der Onkologe*, 11 (1)

- Dralle H, Brauckhoff M, Machens A, Gimm O. 2005b. Surgical management of advanced thyroid cancer invading the aerodigestive tract. In: Hrsg. Textbook of Endocrine Surgery. 2te Aufl. Philadelphia: Elsevier Saunders, 318-333.
- Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lombroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M. 2006. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (8):2892-2899.
- Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P. 2003. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid*, 13 (10):949-958.
- Elaraj DM, Clark OH. 2007. Changing Management in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Curr Treat Options Oncol*,
- Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, Alagol H. 2003. Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 29 (9):747-749.
- Farahati J, Demidchik EP, Biko J, Reiners C. 2000. Inverse association between age at the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus. *Cancer*, 88 (6):1470-1476.
- Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Muller SP, Stuben G, Sauerwein W, Sack H. 1996. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer*, 77 (1):172-180.
- Friess H, Haberkorn U, Harms W, Nawroth P, Raue F, Post S, Schilling T, Weber T, Wannenmacher M, Otto HF. 2003. Das Schilddrüsenkarzinom Heidelberg/Mannheim: Frilling A, Weber F. 2007. Schilddrüsenkarzinom. Thieme, Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date, 01
- Fuchs K. 1992. Retrospektive Analyse der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenmalignomkrankungen [Dissertation]. Jena:
- Galanti MR, Sparen P, Karlsson A, Grimelius L, Ekbom A. 1995. Is residence in areas of endemic goiter a risk factor for thyroid cancer? *Int J Cancer*, 61 (5):615-621.
- Gemsenjager E, Heitz PU, Seifert B, Martina B, Schweizer I. 2001. Differentiated thyroid carcinoma. Follow-up of 264 patients from one institution for up to 25 years. *Swiss Med Wkly*, 131 (11-12):157-163.
- Gertner ME, Kebebew E. 2004. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol*, 5 (4):315-325.
- Geworski L, Lottes G, Reiners C, Schober O. 2003. Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin - Klinik und Messtechnik. Aufl. Stuttgart: Schattauer.
- Gimm O, Dralle H. 2007. [Lymphadenectomy for thyroid and lymph node carcinomas]. *Chirurg*, 78 (3):182, 184-188, 190-183.
- Goretzki PE, Simon D, Frilling A, Witte J, Reiners C, Grussendorf M, Horster FA, Roher HD. 1993. Surgical reintervention for differentiated thyroid cancer. *Br J Surg*, 80 (8):1009-1012.
- Green LD, Mack L, Pasiaka JL. 2006. Anaplastic thyroid cancer and primary thyroid lymphoma: a review of these rare thyroid malignancies. *J Surg Oncol*, 94 (8):725-736.
- Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM, Duh QY, Clark OH. 2001. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer*, 91 (12):2335-2342.
- Handkiewicz-Junak D, Banasik T, Kolosza Z, Roskosz J, Kukulska A, Puch Z, Jarzab B. 2006. Risk of malignant tumors in first-degree relatives of patients with differentiated thyroid cancer -- a hospital based study. *Neoplasma*, 53 (1):67-72.

- Haq M, Harmer C. 2005. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 63 (1):87-93.
- Hasse-Lazar K, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Szpak-Ulczo S, Krajewska J, Jurecka-Lubieniecka B, Jarzab B. 2006. [Recombinant human TSH stimulation in radioiodine treatment of disseminated differentiated thyroid cancer--update of current and our own experiences]. *Endokrynol Pol*, 57 (4):445-450.
- Hod N, Hagag P, Baumer M, Sandbank J, Horne T. 2005. Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults: evaluation of response to treatment. *Clin Nucl Med*, 30 (6):387-390.
- Holzer S, Reiners C, Mann K, Bamberg M, Rothmund M, Dudeck J, Stewart AK, Hundahl SA. 2000. Patterns of care for patients with primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Group. *Cancer*, 89 (1):192-201.
- Hoyes KP, Owens SE, Millns MM, Allan E. 2004. Differentiated thyroid cancer: radioiodine following lobectomy - a clinical feasibility study. *Nucl Med Commun*, 25 (3):245-251.
- Hyer S, Kong A, Pratt B, Harmer C. 2007. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 19 (1):83-86.
- Ihre Lundgren C. 2006. Are possible risk factors for differentiated thyroid cancer of prognostic importance? *Thyroid*, 16 (7):659-666.
- Intidhar Labidi S, Chaabouni AM, Kraiem T, Attia N, Gritli S, El May A, Ben Slimane F. 2006. [Thyroid carcinoma and Hashimoto thyroiditis]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 123 (4):175-178.
- Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. 2004. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev*, 30 (4):369-384.
- Junginger T, Niemann U. 2002. Maligne Tumoren der Schilddrüse. *Chirurgische Onkologie Thieme*:570-596.
- Junginger T, Beger H-G, Rothmund M. 2003. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Maligne Schilddrüsentumoren
- Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. 2000. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*, 88 (5):1139-1148.
- Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. 2005. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*, 103 (7):1330-1335.
- Kemmer W, Michalczak H. 2003. Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin 2005 mit ausführlichem Erläuterungsteil. 5te Aufl. Berlin: H. Hoffmann Verlag.
- Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. 2004. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 61 (1):145-148.
- Kita T, Yokoyama K, Higuchi T, Kinuya S, Taki J, Nakajima K, Michigishi T, Tonami N. 2004. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med*, 18 (4):345-349.
- Kloos RT, Mazzaferri EL. 2005. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (9):5047-5057.
- Kobayashi K, Shaver JK, Liang W, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. 1993. Increased phospholipase C activity in neoplastic thyroid membrane. *Thyroid*, 3 (1):25-29.
- Lefevre JH, Tresallet C, Leenhardt L, Jublanc C, Chigot JP, Menegaux F. 2007. Reoperative surgery for thyroid disease. *Langenbecks Arch Surg*, 392 (6):685-691.

- Lian X, Bai Y, Tang W, Dai W, Guo Z. 2000. [A clinical study on coincidence with hyperthyroidism and thyroid carcinoma]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 22 (3):273-275.
- Lim LH, Soo KC, Chong YK, Gao F, Hong GS, Lim TH. 2002. Well-differentiated thyroid carcinoma: factors predicting recurrence and survival. *Singapore Med J*, 43 (9):457-462.
- Lin JD, Chao TC, Hsueh C. 2004. Follicular thyroid carcinomas with lung metastases: a 23-year retrospective study. *Endocr J*, 51 (2):219-225.
- Lin JD, Huang MJ, Hsu BR, Chao TC, Hsueh C, Liu FH, Liou MJ, Weng HF. 2002. Significance of postoperative serum thyroglobulin levels in patients with papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Surg Oncol*, 80 (1):45-51.
- Lin JD, Huang MJ, Juang JH, Chao TC, Huang BY, Chen KW, Chen JY, Li KL, Chen JF, Ho YS. 1999. Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases. *Thyroid*, 9 (12):1227-1235.
- Lin WY, Shen YY, Wang SJ. 1996. Short-term hazards of low-dose radioiodine ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med*, 21 (10):780-782.
- Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. 2001. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer*, 85 (9):1335-1339.
- Lo CY, Lam KY, Wan KY. 1999. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am J Surg*, 177 (4):337-339.
- Low TH, Delbridge L, Sidhu S, Learoyd D, Robinson B, Roach P, Sywak M. 2008. Lymph node status influences follow-up thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*, 15 (10):2827-2832.
- Lupoli G, Cascone E, Vitale G, Arlotta F, Nuzzo V, Lupoli G, Jr., Cassese B. 1996. [Risk factors and prevention of thyroid carcinoma]. *Minerva Endocrinol*, 21 (3):93-100.
- Ma C, Xie J, Kuang A. 2005. Is empiric ¹³¹I therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative ¹³¹I whole-body scanning results? *J Nucl Med*, 46 (7):1164-1170.
- Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. 2002. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg*, 26 (1):22-28.
- Machens A, Hinze R, Lautenschlager C, Thomusch O, Dralle H. 2001. Thyroid carcinoma invading the cervicovisceral axis: routes of invasion and clinical implications. *Surgery*, 129 (1):23-28.
- Makarewicz J, Adamczewski Z, Knapska-Kucharska M, Lewinski A. 2006. Evaluation of the diagnostic value of the first thyroglobulin determination in detecting metastases after differentiated thyroid carcinoma surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 114 (9):485-489.
- Meadows KM, Amdur RJ, Morris CG, Villaret DB, Mazzaferri EL, Mendenhall WM. 2006. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Am J Otolaryngol*, 27 (1):24-28.
- Menzel C, Grunwald F, Schomburg A, Palmedo H, Bender H, Spath G, Biersack HJ. 1996. "High-dose" radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 37 (9):1496-1503.
- Mihailovic J, Stefanovic L, Malesevic M. 2007. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases: probability of survival and its predicting factors. *Cancer Biother Radiopharm*, 22 (2):250-255.
- Mishra A, Mishra SK, Agarwal A, Das BK, Agarwal G, Gambhir S. 2002. Metastatic differentiated thyroid carcinoma: clinicopathological profile and outcome in an iodine deficient area. *World J Surg*, 26 (2):153-157.
- Monnier A. 1997. [Late effects of ionizing radiations on the thyroid gland]. *Cancer Radiother*, 1 (6):717-731.

- Moser E, Barke A, Digel W, Freudenberg N, Räddecke J, Reincke M. 2002. Schilddrüsenkarzinom, Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge Freiburg:
- Nagataki S, Nystrom E. 2002. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid*, 12 (10):889-896.
- Osmolski A, Frenkiel Z, Osmolski R. 2006. [Complications in surgical treatment of thyroid diseases]. *Otolaryngol Pol*, 60 (2):165-170.
- Pace L, Klain M, Albanese C, Salvatore B, Storto G, Soricelli A, Salvatore M. 2006. Short-term outcome of differentiated thyroid cancer patients receiving a second iodine-131 therapy on the basis of a detectable serum thyroglobulin level after initial treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33 (2):179-183.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. 2006a. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*, 154 (6):787-803.
- Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agate L, Romei C, Shavrova E, Cherstvoy ED, Ivashkevitch Y, Kuchinskaya E, Schlumberger M, Ronga G, Filesi M, Pinchera A. 1997. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab*, 82 (11):3563-3569.
- Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulleux S, Ricard M, Yoo J, Busaidy NL, Delpassand E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M, Reiners C. 2006b. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (3):926-932.
- Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaserer K, Flores JA, Vierhapper H, Niederle B. 1999. Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg*, 384 (3):284-293.
- Paterson IC, Greenlee R, Adams Jones D. 1999. Thyroid cancer in Wales 1985-1996: a cancer registry-based study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 11 (4):245-251.
- Pfannenstiel P, Hotze L-A. 1997. Schilddrüsenkrankheiten-Diagnose und Therapie. 3te Aufl. Berlin: Berliner Med. Verl.
- Phitayakorn R, McHenry CR. 2008. Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *Am J Surg*, 195 (3):292-297; discussion 297.
- Pollinger B, Duhmke E. 2001. External radiotherapy of thyroid cancer. *Onkologie*, 24 (2):134-138.
- Raue F, Frank-Raue K. 2005. Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe*, 11 (1)
- Reiners C, Geling M, Luster M. 2005. Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe*, 11 (1)
- Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, Brewster DH, Sandeep TC, Strachan MW. 2005. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 62 (2):156-162.
- Röher H. 2001. Maligne Schilddrüsentumoren. 7.te Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.
- Roher HD, Simon D, Goretzki PE. 1997. [Guidelines in oncologic surgery--malignant thyroid tumors]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 114:142-145.
- Rufini V, Salvatori M, Garganese MC, Di Guida D, Lodovica Maussier M, Troncone L. 2000. Role of nuclear medicine in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Rays*, 25 (2):273-282.

- Sakamoto A. 1997. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: an aggressive type of tumour arising from thyroid follicular epithelium. *Curr Top Pathol*, 91:45-50.
- Sarda AK, Aggarwal S, Pandey D, Gautam G. 2002. Prognostic factors for well-differentiated thyroid cancer in an endemic area. *Asian J Surg*, 25 (4):325-329.
- Scheiden R, Keipes M, Bock C, Dippel W, Kieffer N, Capesius C. 2006. Thyroid cancer in Luxembourg: a national population-based data report (1983-1999). *BMC Cancer*, 6:102.
- Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C. 1996. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 37 (4):598-605.
- Schlumberger MJ. 1999. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest*, 22 (11 Suppl):3-7.
- Schroder S, Dralle H. 1989. Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. *Horm Metab Res Suppl*, 21:26-28.
- Schuck A, Biermann M, Pixberg MK, Muller SB, Heinecke A, Schober O, Willich N. 2003. Acute toxicity of adjuvant radiotherapy in locally advanced differentiated thyroid carcinoma. First results of the multicenter study differentiated thyroid carcinoma (MSDS). *Strahlenther Onkol*, 179 (12):832-839.
- Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, Schlumberger M. 2003. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (5):2070-2075.
- Seegenschmiedt MH, Haase W, Hess CF, Molls M, Müller RP, Richter J, Schnabel K. 1998. Leitlinien in der Radioonkologie, Perkutane Radiotherapie der Struma maligna
- Shaver JK, Tezelman S, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. 1993. Thyroid-stimulating hormone activates phospholipase C in normal and neoplastic thyroid tissue. *Surgery*, 114 (6):1064-1069.
- Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, Shah JP, Shaha AR. 2003. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*, 197 (2):191-197.
- Simon D, Goretzki PE, Witte J, Roher HD. 1996. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg*, 20 (7):860-866; discussion 866.
- Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. 1999. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery*, 126 (6):1070-1076; discussion 1076-1077.
- Spear SA, Theler J, Sorensen DM. 2008. Complications after the surgical treatment of malignant thyroid disease. *Mil Med*, 173 (4):399-402.
- Sugitani I, Fujimoto Y, Yamamoto N. 2008. Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: survival predictors and the importance of local control. *Surgery*, 143 (1):35-42.
- Sun CZ, Chen FJ, Zeng ZY, Chen YF, Li QL, Guan Z, Tian SZ. 2006. [Treatment and prognosis of anaplastic thyroid carcinoma]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 44 (21):1493-1497.
- Tisell LE, Hansson G, Jansson S. 1989. Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *Horm Metab Res Suppl*, 21:29-31.
- Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, Riedinger JM, Boichot C, Cochet A, Brunotte F. 2004. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*, 45 (6):988-994.

- Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. 1998. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*, 82 (2):375-388.
- Urbano TG, Clark CH, Hansen VN, Adams EJ, Miles EA, Mc Nair H, Bidmead AM, Warrington J, Dearnaley DP, Harmer C, Harrington KJ, Nutting CM. 2007. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in locally advanced thyroid cancer: acute toxicity results of a phase I study. *Radiother Oncol*, 85 (1):58-63.
- Verburg F, Maeder U, Luster M, Reiners C. 2009. Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumour diameter, invasive growth and metastases. *Eur J Endocrinol*,
- Vini L, Hyer SL, Marshall J, A'Hern R, Harmer C. 2003. Long-term results in elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*, 97 (11):2736-2742.
- Vorlander C, Lienenluke RH, Wahl RA. 2008. [Lymph node dissection in papillary and follicular thyroid cancer]. *Chirurg*, 79 (6):564-570.
- Wada N, Nakayama H, Masudo Y, Suganuma N, Rino Y. 2006. Clinical outcome of different modes of resection in papillary thyroid carcinomas with laryngotracheal invasion. *Langenbecks Arch Surg*, 391 (6):545-549.
- Witt E, Jäger E, Kasper L. 2002. Strahlenschutzverordnung. Textausgabe mit Anmerkungen. 12te Aufl. Berlin: Carl Heymanns Verlag.
- Witte J, Goretzki PE, Dieken J, Simon D, Roher HD. 2002. Importance of lymph node metastases in follicular thyroid cancer. *World J Surg*, 26 (8):1017-1022.
- Witte J, Schlotmann U, Simon D, Dotzenrath C, Ohmann C, Goretzki PE. 1997. [Significance of lymph node metastases of differentiated thyroid gland carcinomas and C-cell carcinomas for prognosis--a meta-analysis]. *Zentralbl Chir*, 122 (4):259-265.
- Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. 2008. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*, 144 (6):1070-1077; discussion 1077-1078.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Altersverteilung (gesamtes Patientenkollektiv)	28
Abbildung 2	Verteilung von Alter und Geschlecht	29
Abbildung 3	Vergleich von Histologie und Geschlecht	30
Abbildung 4	Begleitsymptome des Schilddrüsenkarzinoms (%)	32
Abbildung 5	Vergleich von pT-Stadium und Geschlecht	33
Abbildung 6	Vergleich von pT-Stadium und Lymphknotenbefall	34
Abbildung 7	Anzahl der befallenen regionalen Lymphknoten	35
Abbildung 8	Lokalisation befallener Lymphknoten (%)	36
Abbildung 9	Vergleich von pT-Stadium und Fernmetastasierung	36
Abbildung 10	Lokalisation der Fernmetastasen (%).....	38
Abbildung 11	Grading (%)	39
Abbildung 12	Vergleich von pT-Stadium und Grading.....	39
Abbildung 13	Invasion der Blutgefäße und Histologie	40
Abbildung 14	Extrathyreoidale Ausbreitung der pT3-Tumoren (%).....	41
Abbildung 15	Extrathyreoidale Ausbreitung der pT4-Tumoren (%).....	41
Abbildung 16	Vergleich von pT-Stadium und R-Status	43
Abbildung 17	Operationsbedingte Komplikationen (%)	43
Abbildung 18	Anzahl der pro Patient durchgeführten Radiojodtherapien (%)	45
Abbildung 19	Zeit zwischen Operation und Radiojodtherapie.....	45
Abbildung 20	Applizierte ¹³¹ I-Dosis (alle RJTh).....	46
Abbildung 21	Applizierte ¹³¹ I-Dosis (1. ablative RJTh).....	46
Abbildung 22	Applizierte ¹³¹ I-Dosis (Patienten mit mehrfacher RJTh).....	47
Abbildung 23	Akute Begleiterscheinungen der RJTh (%)	47
Abbildung 24	Dosis und akute Begleiterscheinungen der RJTh	48
Abbildung 25	Höhe der täglichen L-Thyroxindosis	49
Abbildung 26	Vergleich von TG-Wert vor und nach RJTh.....	49
Abbildung 27	Vergleich von TG-Wert nach RJTh und Fernmetastasierung.....	50
Abbildung 28	Histologie und perkutane Strahlentherapie.....	51
Abbildung 29	Lymphknotenstatus und perkutane Strahlentherapie	52
Abbildung 30	Zielvolumen der Bestrahlung (%).....	52
Abbildung 31	Akute Begleiterscheinungen der perkutanen Bestrahlung (%).....	53
Abbildung 32	Nachbeobachtungszeit	55

Abbildung 33	Tumorbezogenes Überleben des gesamten Patientenkollektivs	56
Abbildung 34	Überlebenszeit der verstorbenen Patienten nach Diagnosestellung.....	57
Abbildung 35	Auftreten von lokoregionären Rezidiven (gesamtes Patientenkollektiv)	58
Abbildung 36	Rezidivfreie Zeit nach Primäroperation.....	59
Abbildung 37	Art der Rezidivtherapie (%).....	60
Abbildung 38	Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit von der Histologie.....	62
Abbildung 39	Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium	63
Abbildung 40	Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom N-Status	64
Abbildung 41	Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom N-Status (pap. SD-Ca) ..	65
Abbildung 42	Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom N-Status (foll. SD-Ca) ..	65
Abbildung 43	Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit von Fernmetastasen.....	66
Abbildung 44	Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom R-Status.....	67
Abbildung 45	Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom Alter	67
Abbildung 46	Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen der Tumoroperation und dem Beginn der Radiojodtherapie	68
Abbildung 47	Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom TG-Wert.....	69
Abbildung 48	Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom TSH-Wert	69
Abbildung 49	Tumorbezogenes Überleben in Abhängigkeit vom Rezidiv	70
Abbildung 50	Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom pT-Stadium.....	71
Abbildung 51	Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Histologie	72
Abbildung 52	Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Alter (Jahre).....	72
Abbildung 53	Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom Resektions-Status	73
Abbildung 54	Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zwischen Tumoroperation und Radiojodtherapie	74
Abbildung 55	Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit vom pT-Stadium.....	75
Abbildung 56	Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit von der Histologie	76
Abbildung 57	Auftreten von Regionalrezidiven in Abhängigkeit vom TG-Wert	76

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Histologische Klassifikation der Schilddrüsentumoren (WHO 2004).....	10
Tabelle 2	TNM-Klassifikation UICC/AJCC 2002	11
Tabelle 3	Stadieneinteilung UICC/AJCC 2002	12
Tabelle 4	Histologie und pT-Stadium.....	33
Tabelle 5	Vergleich von Histologie und Lymphknotenstatus.....	35
Tabelle 6	Vergleich von Histologie und Fernmetastasierung.....	37
Tabelle 7	Art der Tumoroperation	42
Tabelle 8	Operationsbedingte Komplikationen (pT3)	44
Tabelle 9	Operationsbedingte Komplikationen (pT4)	44
Tabelle 10	Krankheitsverlauf der Patienten mit Chemotherapie	54
Tabelle 11	Histologie und Tumorstatus (absolute Häufigkeit).....	57
Tabelle 12	Histologie und Rezidiv (absolute Häufigkeit)	59
Tabelle 13	Zweitneoplasie	61

11 Anhang

Fragebogen

1. Vitalzustand

lebend ☐

verstorben ☐

Wann? _____

infolge Tumorerkrankung ☐

durch anders Grundleiden ☐

2. Tumorstatus

bis letzter Befund tumorfrei ☐

stabile Erkrankung ☐

Progress der Erkrankung ☐

3. Auftreten einer Zweitneoplasie

ja ☐

nein ☐

Wenn ja, welcher Art?

4. Auftreten eines Rezidivs

ja ☐

nein ☐

Wenn ja, wann und welche Lokalisation?

Art der Behandlung des Rezidivs

5. Erneute Radiojodtherapie, Chemotherapie oder Bestrahlung außerhalb der Universitätsklinik Jena?

ja ☐

nein ☐

Wenn ja, geben Sie bitte Art, Datum, Ort, Dosis und evtl. Komplikationen an.

6. Aktuelle Schilddrüsen-Hormontherapie

7. Zuletzt bestimmter TG-Wert

Danksagung

Ich möchte mich zuerst herzlich für die sehr gute Betreuung und freundliche Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Dietmar Gottschild bei der Erarbeitung dieser Dissertationsschrift bedanken. Erwähnen möchte ich in diesem Zusammenhang auch alle Mitarbeiter des Universitätsklinikums, die mich in der Zeit der Datenerhebung und der statistischen Auswertung unterstützten.

Weiterhin möchte ich meiner lieben Ehefrau Sylvia Seeliger danken. Sie hat mir die notwendige Unterstützung gegeben und mich bei der Fertigstellung der Arbeit immer wieder motiviert.

Des Weiteren gilt mein Dank meinen Eltern sowie meiner Schwester, die mich in jeglicher Hinsicht unterstützten.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sören Seeliger (geb. Finger)
 Geboren am: 11. Juli 1980 in Saalfeld
 Familienstand: verheiratet
 Nationalität: deutsch

Schulbildung

09/1987 – 07/1991 Grundschole in Saalfeld
 09/1991 – 06/1999 Erasmus Reinhold Gymnasium Saalfeld
 Abschluss: Abitur

Zivildienst

08/1999 – 06/2000 Thüringen-Klinik Saalfeld, Abteilung Chirurgie und Urologie

Studium

10/2000 – 09/2002 Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 10/2002 – 09/2005 Klinisches Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 10/2005 – 09/2006 Praktisches Jahr
 10/2006 Abschluss des Studiums, Erteilung der Approbation als Arzt

Famulaturen/Praktisches Jahr

10/2002 – 09/2004 Famulaturen in Berlin (Unfallchirurgie), Jena (HNO, Radiologie), Saalfeld (Urologie/Chirurgie)
 10/2005 – 01/2006 1. Tertial des Praktischen Jahres, Chirurgie/Unfallchirurgie, regionales Spital Wolhusen, Kanton Luzern, Schweiz
 02/2006 – 06/2006 2. Tertial des Praktischen Jahres, Innere Medizin, Thüringen-Klinik Saalfeld
 06/2006 – 09/2006 3. Tertial des Praktischen Jahres, Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, HELIOS Klinikum Erfurt

Beruflicher Werdegang

seit 01/2007 Facharztausbildung an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, HELIOS Klinikum Erfurt

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. Dietmar Gottschild, Arndt Hochstrate

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, den 13.09.2009

Sören Seeliger